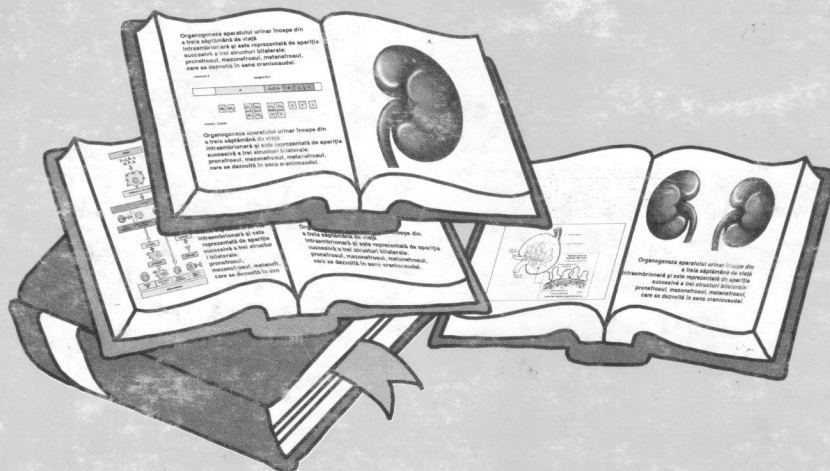


Nefrologie

sub redacția
Alexandru Ciocâlțeu



vol. I

III 246827

EDITURA INFOMEDICA

cuvânt înainte

Monografia „Insuficiența renală acută” - apărută în 1957 sub semnătura profesorului Eugen Proca - oferea primele date despre tratamentul prin hemodializă al acestui sindrom.

Din 1963 - anul de apariție al „Nefrologiei” avându-i ca autori pe V. Beroniade și C.C. Dimitriu - au apărut numeroase monografii, manuale, tratate în domeniul nefrologiei, între care un loc aparte îl ocupă lucrările școlii de nefrologie de la Timișoara al cărei întemeietor a fost Prof. Dr. C. Zosu și “Tratat de Nefrologie” - editura Artprint, 1994 - a colectivului condus de Prof. Dr. Nicolae Ursea.

Prezenta lucrare are o sarcină ingrată: să instruiască studentul, să fie folositor practicianului, să aducă la zi informația medicală într-un domeniu care a cunoscut o dezvoltare extraordinară în ultimii ani.

*A corela semiologia nefrologică cu imunopatologia bolilor renale, cu dozările enzimactice intratubulare și a le oferi medicilor români care pot, în cazuri fericite, să aibă la dispoziție un examen de urină **corect efectuat**, iată marea dificultate de care ne-am lovit în elaborarea acestui material, în încercarea de a acoperi distanța de la posibilitățile existente, adesea limitate, până la un diagnostic de mare acuratețe.*

Asigurările de sănătate nu se pot baza numai pe flerul clinic al medicului, ci pe datele certe oferite de un laborator complet utilat, inclusiv cu CT, RMI, cu posibilități de PBR și interpretarea fragmentelor histologice în imunoflorescență sau/și în microscopie electronică.

În 1963 apărea prima carte românească de nefrologie care încerca să aducă la zi datele existente față de perioada Volhard și Fahr; cartea noastră se dorește, peste ani, o carte asemănătoare, dar în concordanță cu posibilitățile de informare ale anului 1996 - și un omagiu adus pionierilor nefro-urologiei românești, Eugen Proca și Vichi Beroniade.

Intenția declarată a autorilor este aceea de a reedita în viitorul apropiat acest manual care se dorește să devină un punct de vedere comun al școlilor de nefrologie din România, într-un colectiv mai larg și în concept modern, în concordanță cu necesitatea dezvoltării acestei specialități în țara noastră.

Conf. Dr. Alexandru Ciocâlțeu
București, 1997

AUTORI

Conf. Dr. Dan Andronescu

Clinica Medicală I
Spitalul Universitar
UMF "Carol Davila"
București

Dr. Gheorghița Aron

Clinica Medicală
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Dr. Dimitrie Capșa

Șef Centru dializă
Spitalul Clinic Fundeni
București

Conf. Dr. Emanoil Ceașu

Clinica de Boli infecțioase
Spitalul "Victor Babeș"
UMF "Carol Davila"
București

Prof. Dr. Ion Ioan Costică

Clinica Medicală II
Spitalul Universitar
UMF "Carol Davila"
București

Conf. Dr. Alexandru Ciocâlțeu

Clinica de Nefrologie și dializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Dr. Daniela Ciortea

Clinica de Nefrologie și dializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
București

Prof. Dr. Maria Covic

Clinica IV Medicală-Nefrologie
UMF, Iași

Dr. Adrian Covic

Clinica IV Medicală-Nefrologie
UMF, Iași

Dr. Anca Cristea

Laboratorul de imunologie
Clinica Medicală I
UMF, Cluj-Napoca

Dr. Cristiana David

Clinica de Nefrologie și dializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Prof. Dr. Corneliu Dragomirescu

Clinica de Chirurgie
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Dr. Vladimir Ene

Șef Compartiment Imagistică
Spitalul Clinic "N.Gh.Lupu"
București

Dr. Gabriel Filipescu

Clinica de Nefrologie și dializă
Spitalul Clinic "Sf. Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Dr. Ioan Fulga

UMF "Carol Davila"
București

Conf. Dr. Petrișor Geavlete

Clinica de Urologie
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Prof. Dr. Dan Georgescu

Clinica Medicală
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
București

Conf. Dr. Mirela Gherman-Căprioară

Clinica de Nefrologie și dializă
UMF, Cluj-Napoca

Dr. Ovidiu Sorin Golea

Şef Centru dializă
Spitalul Clinic Judeţean Timişoara

Ing. Cristian Grigoriu

Şef serviciu Asistenţă tehnică hemodializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
Bucureşti

Dr. Mihaela Iacob

Clinica Medicală
Spitalul Clinic "N.Gh.Lupu"
Bucureşti

Dr. Dorin Ionescu

Clinica Medicală I
Spitalul Universitar
Bucureşti

Prof. Dr. Ion Matei

Clinica Medicală
Spitalul Clinic "N.Gh.Lupu"
Bucureşti

Dr. Maria Mănescu

Clinica de Nefrologie şi dializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
Bucureşti

Dr. Gheorghe Nicolae

Şef secţie ATI
Spitalul Clinic Judeţean
Constanţa

Dr. Constantin Niţoiu

Şef secţie Urologie
Spitalul CFR 2
Bucureşti

Prof. Dr. Dan Olteanu

Clinica Medicală I
Spitalul Universitar
UMF "Carol Davila"
Bucureşti

Dr. Fraga Paveliu

Catedra de Biochimie medicală
UMF "Carol Davila"
Bucureşti

Dr. Ioan Mihai Paţiu

Clinica de Nefrologie şi dializă
UMF, Cluj-Napoca

Dr. Vicenţiu Pento

Clinica de Chirurgie
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
UMF "Carol Davila"
Bucureşti

Dr. Simona Răcăşan

Clinica de Nefrologie şi dializă
UMF, Cluj-Napoca

Dr. Daniela Rădulescu

Clinica de Nefrologie şi dializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
Bucureşti

Conf. Dr. Ioan Romoşan

Clinica IV Medicală
UMF Timişoara
Facultatea de Medicină Generală

Dr. Gheorghe Teodorescu

Clinica de Nefrologie şi dializă
Spitalul Clinic "Sfântul Ioan"
Bucureşti

Conf. Dr. Mihai Voiculescu

Clinica de Nefrologie
Spitalul Clinic Fundeni
UMF "Carol Davila"
Bucureşti

VOLUMUL I

Prefață	7
Cap. 1 Embriologia și anatomia aparatului urinar	11
Cap. 2 Fiziologia și fiziopatologia rinichinului	25
Cap. 3 Imunologie și imunopatologie renală	237
Cap. 4 Semiologia bolilor renale și ale tractului urinar	307
Vladimir Ene, Gheorghita Aron, Mihaela Iacob Alexandru Ciocălieu, Dan Georgescu, Ion Ioan Costică,	

VOLUMUL II

Cap. 5 Nefropatii glomerulare	405
Cap. 6 Nefropatii tubulointersticiale	469
Cap. 7 Infecții ale tractului urinar	529
Cap. 8 Nefropatii vasculare	591
Cap. 9 Rinichii în alte boli	625
Cap. 10 Bolile chistice ale rinichinului	691
Cap. 11 Rinichii în sarcină	701
Cap. 12 Rinichii senil	709
Cap. 13 Litiaza renală	713
Cap. 14 Tumori ale aparatului renourinar	757
Cap. 15 Insuficiența renală acută	799
Cap. 16 Insuficiența renală cronică	835
Cap. 17 Metode de epurare extracorporeală	901
Cap. 18 Dializa peritoneală	1021
Cap. 19 Transplantul renal	1059
Mirela Gherman-Căprioară, Ioan Mihai Pațiu, Anca Cristea, Simona Rădășan, Alexandru Ciocălieu	

EMBRIOLOGIA ȘI ANATOMIA APARATULUI URINAR

Maria Mănescu, Cristiana David, Alexandru Ciocâlțeu

I. ORGANOGENEZA APARATULUI URINAR

Organogeneza aparatului urinar începe din a treia săptămână de viață intraembrionară și este reprezentată de apariția succesivă a trei structuri bilaterale: **pronefrosul**, **mezonefrosul**, **metanefrosul**, care se dezvoltă în sens craniocaudal.

A. PRONEFROSUL

Este nefuncțional la om: se formează în săptămâna a 3-a de viață embrionară prin diferențierea în **nefrotoame** a cordoanelor celulare ale mezodermului intermediar aflat la nivelul primelor 8 somite cervicale. Nefrotoamele veziculează în 7-10 perechi de nefrotubuli care se deschid proximal în cavitatea celomică, iar distal constituie tubul colector comun (duct pronefric, canalul Wolff). În a 4-a săptămână, ductul pronefric se deschide caudal în cloacă. Regresia pronefrosului începe caudal; chiar înainte de a se dezvolta distal începe să regreseze cranial.

B. MEZONEFROSUL

Se dezvoltă caudal de pronefros, începând din S4; la om este nefuncțional. Mezodermul mezonefrotic se veziculează ampular, apoi se invaginează pentru a forma capsula glomerulară în care arterele segmentare ale aortei dorsale se ramifică în capilare glomerulare. Este momentul constituirii corpusculului mezonefric. Porțiunea distală a veziculei mezonefrice se deschide în ductul mezonefric. Mezonefrosul este constituit din 70-80 glomeruli și tubuli, luând un aspect fuziform, de la septum transversum până la segmentul 3 lombar. La feții de sex feminin începe să regreseze după S8; la feții de sex masculin continuă să se dezvolte pentru a forma componente ale sistemului reproducător (ducturile eferente ale epididimului, ducturile deferente, veziculele seminale, ductul ejaculator).

C. METANEFROSUL

1. Origine - se dezvoltă între săptămânile a 5-a și a 34-36-a de viață intrauterină. Are origine dublă:

- a. mugurele mezenchimat** (tesutul metanefrogen) aflat în regiunea somitelor lombosacrate;
- b. mugurele ureteral** de origine mezodermică, din care se vor dezvolta ureterul, bazinele, calicele, tubii colectori.

2. Evoluție - la sfârșitul celei de a 4-a săptămâni, mugurele nefrogenic conține 2 regiuni: o regiune posterioară, formată din celule mezenchimale nediferențiate într-o stromă primitivă și una anterioară, ocupată de structuri înalt specializate ale mezonefrosului; aceștia din urmă reprezintă nefronii mezonefrosului (glomeruli și tubi excretori) dispuși craniocaudal și tubii colectori care drenează în ductul Wolffian, care la rândul lui se evacuează în alantoidă (vezica urinară embrionară tranzitorie), drenând în cloacă, comună cu tubul digestiv în acest stadiu.

D. DEZVOLTAREA VEZICII URINARE ȘI A URETREI - începe cu apariția septului urorectal care împarte cloaca în regiunea dorsală sau **rectală** și ventrală sau **urogenitală**, care comunică cu alantoida. Porțiunea cea mai caudală a mezonefrosului, despărțită acum de intestin, se transformă în **sinusul urogenital**, care se deschide la exterior în direcție caudală și ventrală și comunică cu alantoida în direcție cranială și dorsală. Ulterior, porțiunile cele mai caudale și ventrale ale sinusului urogenital se diferențiază în uretră, iar segmentele craniale și dorsale dau naștere porțiunii bazale a vezicii urinare. Trigonul vezical se dezvoltă din segmentul cel mai caudal al ductului Wolffian, iar porțiunea superioară din segmentul inferior al alantoidei.

E. DEZVOLTAREA URETERULUI ȘI A RINICHIELUI - începe în săptămâna a 5-a cu apariția mugurelui ureteral (un diverticul al ductului Wolffian), care se prelungește în mezenchimul nefrogenic în direcție dorsocranială, formând schița ureterului; din săptămâna a 6-a, mugurele ureteral prezintă ramificații care vor da naștere rinichiului și componentelor sale, de la pelvis la nefron. Prima ramificație a mugurelui ureteral va forma rudimentul bazinetului; ramificațiile de gradul doi și trei constituie calicele majore; calicele minore derivă din ramificațiile de gradul 4-6; aria ciuruită a papilelor din ramificațiile de gradul 4-9; ductele colectoare papilare din ramificațiile de gradul 6-11. Între S10-S14 calicele și bazinetul capătă o formă definitivă prin distensia lor de către prima urină formată.

F. NEFRONII - se formează din săptămâna a 10-a prin microcondensări (cupe metanefrice) atașate extremităților ampulare ale tubilor colectori. Cupele formează o microcavitate centrală ce va comunica cu lumenul tubular (veziculele metanefrice). Cavitatea sau vezicula proliferază, se alungește și ia aspectul literei S.

Vezicula „în S” are trei segmente: un segment superior, situat deasupra fantei superioare și comunicând cu tubii colectori, un segment mediu între fantele superioară și inferioară și un segment inferior, sub fanta inferioară, pe suprafața externă a veziculei.

Segmentul superior și cel mediu rămân tubulare și vor da naștere tubilor proximali și distali și ramurii subțiri a ansei Henle.

Segmentul inferior va da naștere capsulei Bowman.

Extremitatea distală a veziculei va deveni o emisferă cu doi pereți: exterior - care va forma foia parietală - și interior - care va deveni foia viscerală a capsulei Bowman. Între cele două foițe, vezicula metanefrică va forma camera de filtrare, iar în interiorul foiței interioare celulele mezenchimatoase se diferențiază în celule mezangiale, celule ale musculaturii netede a arteriolelor glomerulare, celule granulare ale aparatului juxtaglomerular.

Elementele vasculare ale glomerulului derivă dintr-un capilar sanguin (evidențiat inițial la fanta inferioară în momentul extinderii veziculelor metanefrice) care proliferază, se extinde și se diferențiază în arteriole și capilare glomerulare.

Celulele mioepiteliale ale tunicii arteriolare medii și **celulele mezangiale** derivă din celule mezenchimale primitive din fanta inferioară a veziculei „în S”. Dezvoltarea elementelor epiteliale și vasculare are loc simultan cu alungirea veziculelor în S și cu diferențierea lor în variate segmente tubulare ale nefronului.

Între săptămânile 5-15 apare comunicarea între nefronii pe cale de dezvoltare și ampulă; ampula nu induce formarea unui nou nefron înainte de finalizarea celui precedent și, consecutiv se formează o nouă generație de tubi colectori. Între săptămânile 15-22 se formează **arcadele**; nefronii care se formează nu se atașează de tubii colectori, ci devin legați unii de alții printr-un tub comun care comunică cu canalul colector, ansamblul având aspect de arcadă. Între săptămânile 22-36, ampulele nu se mai ramifică, dar dau naștere la noi nefroni: fiecare nefron se atașează în spatele zonei de creștere de canalul colector. Pentru fiecare ampulă există 5-7 nefroni de generații diferite și, pe măsură ce se termină ultima generație de nefroni, extremitățile canalelor colectoare degenerază. După săptămâna 36, activitatea ampulară încetează și nu mai produce tubi colectori sau nefroni. Tubii cresc în lungime și se maturizează.

II. ANATOMIA RINICHIULUI

A. LOCALIZARE

Rinichii sunt organe pereche situate retroperitoneal, de-o parte și de alta a coloanei vertebrale lombare. Polul superior al fiecărui rinichi corespunde vertebrei doispzezece toracale, iar polul inferior, celei de-a treia vertebre lombare. Rinichiul stâng este în relație cu coastele a XI-a și a XII-a **posterior**, cu pancreasul, splina și flexura splenică a colonului **anterior**. Rinichiul drept este ușor caudal ca poziție, aflându-se în relație cu coasta a XII-a **posterior** și cu ficatul, duodenul, flexura hepatică a colonului, **anterior**.

B. ASPECT MACROSCOPIC

1. Aspect exterior

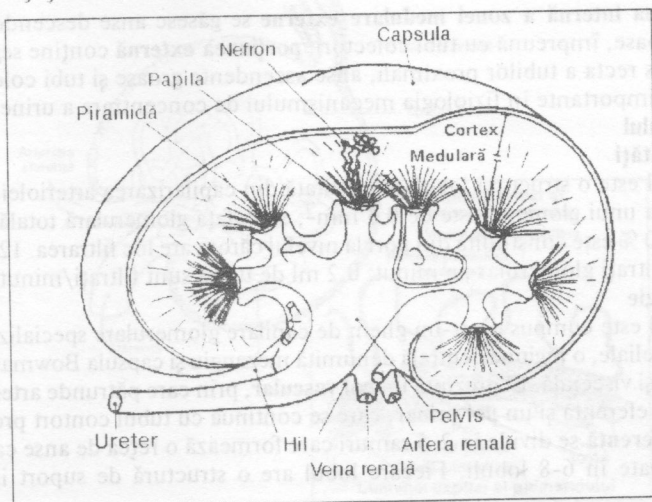
La adult, fiecare rinichi poate cântări între 125-170 g la bărbați și 115-155 g la femei și măsoară aproximativ 11 cm lungime, 5-7,5 cm lățime, cu o grosime de 2,5 cm. La nivelul marginii mediale se găsește **hilul renal**, unde coexistă artera și vena renală, limfaticele, plexul nervos și pelvisul renal.

Rinichii sunt înconjurați de o **capsulă fibroasă și de grăsimea perinefretică** - în interiorul fasciei perirenale Gerota, cu originea în fascia perivertebrală - și de **grăsimea paranefretică** - în exteriorul fasciei; ambele depozite adipoase permit menținerea poziției și a mobilității normale a rinichilor.

2. Secțiune sagitală

În secțiune sagitală prin rinichi pot fi observate două zone: una externă, palidă - **cortexul**, cu aproximativ 1 cm grosime - cealaltă internă, mai întunecată - **medulara**, zone distincte atât prin origine embriologică, cât și prin organizarea morfologică și funcțională. Fiecare dintre ele trimite prelungiri către cealaltă la nivelul joncțiunii cortico-medulare; ele sunt reprezentate de **columnele renale Bertin**, care pleacă din corticală către centrul medulare și de către **razele Ferrein**, pornite de la joncțiune în cortex și formate din ducturile colectoare și segmentele drepte ale tubilor proximali și distali. Fiecare rază medulară și cortexul ei înconjurător constituie un **lobul renal**.

3. **Corticala** de culoare roșiatică și aspect granulat datorită corpusculilor renali (glomerulii renali), pe lângă **zona centrală** reprezentată de coloanele renale Bertin, prezintă și o **zonă periferică** formată din **pars radiata** (piramidele Ferrein, radiațiile medulare Ferrein), alcătuită din tubii colectori și partea dreaptă a tubilor proximali și distali și **pars convoluta** (labirintul renal), situată între piramidele Ferrein, formată din corpusculii renali Malpighi, tubii contorți și vasele sanguine.



4. Medulara - se divide în 8-18 mase de formă conică - **piramidele renale Malpighi**, separate între ele prin coloanele renale și poziționate cu baza către cortex și vârful către pelvisul renal, formând **papila renală**; fiecare papilă se deschide prin 10 - 25 mici orificii în pelvis, acestea reprezentând terminațiile distale ale **ductelor Bellini colectoare** și formând **aria cribrosa** (aria ciuruită). Fiecare piramidă este împărțită într-o **zonă papilară** sau internă și o **zonă limitantă** sau externă; zona papilară este reprezentată de papilă și situată în sinusul renal; zona limitantă este formată de restul piramidei, are structură striată, conținând **striațiile palide** (formate de tubii colectori) și **striațiile roșiatice** (formate din vasele sanguine).

5. Pelvisul renal - este delimitat de epiteliul de tranziție și reprezintă porțiunea dilatată superioară a ureterului. El trimite către vârful papilelor 2, uneori 3 evaginări denumite **calice majore**, divizate în mai multe **calice minore**, câte una pentru vârful fiecărei unități piramidale. Din porțiunea inferioară a pelvisului renal emerge ureterul, la nivelul joncțiunii pieloureterale, coborând pe distanța de aproximativ 28-34 cm, pentru a se deschide la nivelul fundului vezicii urinare. Pereții calicelor, pelvisului și ai ureterelor conțin **celule musculare netede** care se contractă și asigură propagarea ritmică a urinei în vezică.

C. MICROSCOPIE

1. Nefronul - generalități, structură

În număr de aproximativ 1.000.000 în fiecare rinichi, nefronii au drept componente esențiale: glomerulul (corpusculul renal), tubul proximal, ansa Henle, tubul distal, segmentul conector și tubul colector; aparatul juxtaglomerular este parte integrantă din nefron.

2. Tipuri de nefron

După poziție și după lungimea ansei Henle se deosebesc două populații principale de nefroni:

a. Glomerulii din **porțiunea superficială și medie a corticalei** au **ansele scurte**, ajungând doar până în zona medulară externă.

b. **Nefronii juxtamedulari**, având glomerulii localizați în vecinătatea graniței cortico-medulare, au **anse lungi**, cu segmentele descendent și ascendent foarte bine dezvoltate, care ajung până în medulara internă. Din numărul total de nefroni, cei scurți sunt, la om, de șapte ori mai numeroși decât cei lungi.

3. Structura medulare

Diferențele morfofuncționale dintre nefroni și modul în care aceștia sunt dispuși divizează medulara în zone: internă și externă.

Medulara internă conține anse ascendente și descendente subțiri și tubi colectori, inclusiv ducte Bellini.

În **porțiunea internă a zonei medulare externe** se găsesc anse descendente subțiri și ascendente groase, împreună cu tubi colectori; **porțiunea externă** conține segmentele terminale ale pars recta a tubilor proximali, anse ascendente groase și tubi colectori. Aceste diviziuni sunt importante în fiziologia mecanismului de concentrare a urinei.

4. Glomerulul

a. Generalități

Glomerulul este o structură lobulară rezultată din capilarizarea arteriolei aferente; suprafața medie a unui glomerul este de $0,3 \text{ mm}^2$; suprafața glomerulară totală este de 6000 cm^2 din care 10 % este constituită din pori la nivelul cărora are loc filtrarea. 125 ml de urină primară sunt filtrați glomerular pe minut; 0,2 ml de urină sunt filtrați/minut/ cm^2 .

b. Morfologie

Glomerulul este compus dintr-un ghem de capilare glomerulare specializate, mărginit de celule endoteliale, o regiune centrală denumită mezangiu și capsula Bowman având două foițe, parietală și viscerală. El prezintă un **pol vascular**, prin care pătrunde arteriola aferentă și iese arteriola eferentă și un **pol urinar**, care se continuă cu tubul contort proximal.

Arteriola aferentă se divide în 2-5 ramuri care formează o rețea de anse capilare anastomotice, grupate în 6-8 lobuli. Fiecare lobul are o structură de suport intercapilar a

anselor capilare, denumită **mezangiu**. Ansele capilare sunt acoperite extern de epiteliu visceral (**podocitele**), iar intern de **celule endoteliale fenestrate**. Peretele capilar este astfel constituit de către endoteliul fenestrat, membrana bazală și podocite. Ghemul capilar glomerular este învelit de **capsula Bowman**, care este formată dintr-o membrană bazală și epiteliu parietal sau capsular. Componentele glomerulare sunt: celulele endoteliale, mezangiul, celulele epiteliale (podocitele), membrana bazală, capsula Bowman, aparatul juxta-glomerular.

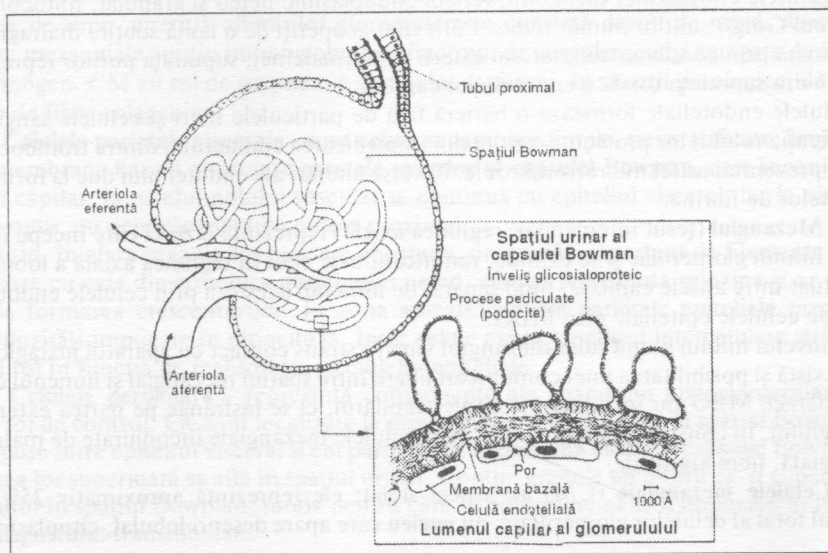
(1) **Membrana bazală glomerulară (MBG)** este cel mai important element structural al glomerulului. În microscopie optică, prin impregnare argentică sau colorație PAS, MBG delimitează aparent lumenul capilarelor. În realitate, în porțiunea axială a lobulilor ea trece de la o ansă capilară la alta, rămânând astfel o porțiune a peretelui capilar delimitată numai de țesutul mezangial. În aceste zone matricea mezangială este interpusă între celulele endoteliale și cele mezangiale. La nivelul trecerii de la o ansă capilară la alta, MBG acoperă celulele și matricea mezangială.

Grosimea membranei bazale variază după procedeele de colorare și prelucrare histologică. MBG are o grosime de aproximativ 2700-3500 Å și o suprafață, la cei doi rinichi, de circa 1,2 m².

În microscopie electronică, MBG prezintă o **structură trilaminară**, cu o zonă centrală mai densă, **lamina densa**, și două zone periferice mai puțin dense: **lamina rara interna**, către versantul endotelial, constituită predominant din polizaharide neutre, și **lamina rara externa**, către versantul epitelial, bogată în mucopolizaharide acide.

Lamina rara externa și lamina rara interna au fiecare o grosime de 200-400 Å. MBG are o compoziție chimică complexă, fiind constituită din material proteic collagen și necolagen, hidroxilizine, carbohidrați și lipide; din punct de vedere fizico-chimic, MBG este un gel hiperhidratat care împiedică trecerea celulelor sanguine. Modificările structurii ei chimice în diverse nefropatii glomerulare acute sau cronice interesează mai ales proteinele colagene și lipidele. Un rol important în procesul de formare și reînnoire a membranei bazale îl dețin celulele mezangiale, endoteliale și podocitare.

Principalele funcții ale MBG sunt cele de filtrare și de barieră selectivă. Cu ajutorul materialelor trasor macromoleculare s-a demonstrat trecerea cu ușurință a acestora prin MBG. Permeabilitatea scade odată cu creșterea greutatei moleculare a substanțelor. Procesele de filtrare de la nivelul MBG sunt legate de variațiile în volum ale "porilor" din grosimea laminei densa și de structura rețelei fibrilare a gelului. În trecerea proteinelor prin



peretele capilar un rol important revine mărimii, formei și sarcinii electrice. Proteinele plasmatică având sarcini electrice negative sunt respinse de stratul de "glicocalix" care învelește celulele podocitare și endoteliale și care este de asemenea încărcat negativ (situri anionice la nivelul celor trei componente ale MBG, formate din glucozaminoglicani bogați în heparan sulfat).

(2) **Podocitele** (celule epiteliale viscerale), de formă stelată, se găsesc pe versantul extern al membranei bazale glomerulare.

Epiteliul visceral este alcătuit dintr-un singur rând de celule podocitare, care se găsesc la o anumită distanță de lamina rară externă, lăsând să se constituie **spațiul subpodocitar**. Celulele podocitare prezintă numeroase expansiuni citoplasmatică, unele mai groase (prelungiri primare) din care se desprind altele subțiri, bogat ramificate (prelungiri secundare) și din acestea se desprind procesele terțiare.

Procesele primare merg paralel cu peretele capilar de care sunt separate prin spațiul subpodocitar umplut cu ultrafiltrat primar. **Procesele terțiare** se numesc pedicele sau procese pediculate; între pedicele la nivelul membranei bazale, există un spațiu îngust, care le separă, spațiu numit fantă de filtrare (pori de filtrare care au aproximativ 550 Å). La nivelul zonei de contact se găsește o lamă citoplasmatică subțire având un punct central dens.

Nucleii celulelor podocitare sunt mai mari decât cei ai celulelor endoteliale și au o structură cromatiniană săracă.

Citoplasma este fin granulară, cu reticul endoplasmatic, aparat Golgi bine dezvoltate, puține mitocondrii, lizozomi, microtubuli și vacuole de pinocitoză. În citoplasmă apar buchete de fibrile difuz distribuite (substanță osmiofilă), mai accentuate la nivelul proceselor podocitare. Substanța osmiofilă din vecinătatea membranei bazale apare mult crescută în procesele proliferative.

Podocitele dețin un rol important în sinteza și catabolismul MBG, fiind de asemenea implicate în reabsorbția materialului macromolecular. Se consideră că podocitele acționează ca o barieră la trecerea moleculelor cu o greutate moleculară de peste 100000 D, fiind permeabile la moleculele cu o greutate moleculară optimă de 40000 D. Spațiul dintre procesele podocitare scade parțial trecerea moleculelor mai mici și a complexelor imune.

(3) **Celulele endoteliale (CE)** alcătuiesc stratul intern al anșelor capilare, constituind prima structură între plasma sanguină și spațiul urinar. Sunt celule extrem de subțiri, având o citoplasmă periferică prevăzută cu numeroși pori (lamina fenestrata) și un nucleu central care proemină spre lumenul capilar.

Organitele citoplasmei (lizozomi, reticul endoplasmic neted și granulat, mitocondrii, corpusul Golgi) sunt în număr redus. Pori sunt acoperiți de o lamă subțire diafragmatice, formată prin condensarea stratului extern al plasmalemei; suprafața porilor reprezintă 20-45% din suprafața totală a endoteliului capilar.

Celulele endoteliale formează o barieră față de particulele mari și celulele sanguine; semnificația rolului lor protector rezultă din împiedicarea contactului dintre trombocite și MBG, prevenind astfel microtrombozele. Diverse alterări ale endoteliului duc la formarea depozitelor de fibrină.

(4) **Mezangiul** (țesut intercapilar, regiunea axială) reprezintă o zonă care începe în regiunea hilului glomerular și se extinde, ramificându-se apoi în regiunea axială a lobulilor. Este situat între anșele capilare, fiind separat de lumenul acestora prin celulele endoteliale, iar de celulele epiteliale prin MBG.

La nivelul hilului glomerular mezangiul vine în strâns contact cu aparatul juxtaglomerular; există și posibilitatea unei comunicări libere între spațiul mezangial și lumenul capilar, deoarece MBG nu înconjoară complet capilarul, ci se răsfrânge pe partea externă a mezangiului. În constituția mezangiului intră celulele mezangiale înconjurate de matricea mezangială, fibre argirofile.

● **Celulele mezangiale (CM)** au aspect stelat; ele reprezintă aproximativ 25% din numărul total al celulelor glomerulare; au **nucleu** care apare deseori lobulat, citoplasmă cu

numeroase **expansiuni** care se termină prin prelungiri de tipul pseudopodelor. Acestea pot pătrunde printre porii largi ai laminei fenestrata a celulelor endoteliale până la lumenul capilar, intrând astfel în contact cu sângele circulant. Alte expansiuni citoplasmice, mai lungi, pătrund uneori până în spațiul subendotelial, de-a lungul MBG. Citoplasma celulelor mezangiale, în afară de organele celulare, conține și filamente grupate în fascicule care conțin actomiozină și care au rol contractil; acestea sunt considerate a avea un posibil rol în reglarea fluxului sanguin în capilarele glomerulare. Între membranele celulelor mezangiale există joncțiuni (gap junctions) care asigură cuplări metabolice și electrice între celule, ceea ce asigură o funcționalitate ca întreg a masei celulelor mezangiale.

● **Matricea mezangială (MM)** este situată între celulele mezangiale și are un aspect amorf și fibrilar, de densitate inegală, fiind constituită dintr-o substanță fundamentală omogenă în care se descriu fibre fine. Structura chimică a MM este apropiată, dar nu identică, cu aceea a MBG, constând în collagen sub formă de tropocolagen, înconjurat de material mucoid. Textura matricei este mult mai groasă și mai neregulată decât aceea a MBG, iar din punct de vedere imunologic există multe deosebiri antigenice. În rinichiul normal există doar cantități reduse de MM.

Funcțiile CM sunt de a sintetiza MM și de a da naștere celulelor endoteliale; această secreție este stimulată, între altele, de depunerea de diverse materiale (metale grele sau material fibrinoid) în celulele mezangiale. De asemenea, CM au o capacitate remarcabilă de **fagocitoză** a reziduurilor filtrării glomerulare și de **epurare** a MBG; datele referitoare la fiziologia mezangiului arată posibilitatea încadrării CM în sistemul reticulo-endotelial. Există un flux plasmatic continuu transmezangial. Substanțele plasmatice, cu molecule mari care pot traversa MBG și ajung în spațiul subendotelial sunt astfel îndepărtate de pe suprafața de filtrare a MBG și sunt conduse spre celulele mezangiale fagocitare. La această funcție de epurare contribuie și expansiunile pseudopodice ale citoplasmei mezangiale, împinse până în porțiunile subendoteliale ale capilarului; pseudopodele au și rol de presoreceptori. Unele studii sugerează existența unei interrelații între mezangiu și aparatul juxtaglomerular; mezangiul este foarte proeminent la nivelul hilului juxtaglomerular, iar CM au o oarecare asemănare cu celulele acestuia.

Este posibil ca aceste structuri să acționeze ca o unitate funcțională, mai ales în drenajul deșeurilor de metabolism ale CM spre tija glomerulară și evacuarea lor spre sistemul limfatic. În procesul de eliminare a complexelor imune circulante capacitatea mezangiului pare să fie limitată; în cazul unei încărcări constante cu complexe imune pe o anumită perioadă de timp, apariția alterărilor glomerulare se constată destul de rapid. Anumite depozite mezangiale conțin imunoglobuline, fracțiuni de complement și agregate de fibrină-fibrinogen. CM au rol de susținere a ghemului capilar și, în situații patologice, de sintetizare de fibre colagenice.

(5) **Celulele parietale viscerale** - sunt celule scuamoase simple, unistratificate; împreună cu membrana bazală alcătuiesc **peretele exterior al capsulei Bowman**, care înconjoară ghemul capilar; la nivelul polului vascular se continuă cu epiteliul visceral, iar la nivelul polului opus, cu peretele tubului contort proximal.

Conțin, în afara organelor celulare obișnuite, un număr important de filamente asemănătoare cu cele din structura mușchiului neted, care ar reprezenta miozina și ar contribui la formarea crescenturilor. În zona apicală celulele parietale epiteliale prezintă microvilozități implicate în pinocitoză. Între celule există joncțiuni intercelulare strânse, care au rol în funcția de reabsorbție a celulelor epiteliale.

(6) **Celulele peripolare** - reprezintă componente ale aparatului juxtaglomerular, cu posibil rol de control. Ele sunt localizate la originea ghemului capilar, în spațiul Bowman, și interpus între epiteliul visceral și cel parietal, pe membrana bazală a capsulei Bowman; marginea lor superioară se află în spațiul urinar. Conțin grânule secretorii ce-și eliberează conținutul în spațiul Bowman, motiv pentru care se presupune că ar fi implicate în reglarea transportului transtubular.

5. Aparatul juxtaglomerular (AJG)

a. Definiție, structură

Reprezintă o structură specializată situată la contactul dintre tubul contort distal și vasele hilului, având un rol important în reglarea hemodinamică glomerulară.

Elementele principale ale AJG sunt reprezentate de celule diferențiate aflate în contact cu: porțiunea terminală a arteriolei aferente, macula densa - segment specializat al tubului distal, regiunea mezangială extraglomerulară (lakisul), arteriola aferentă a glomerulului; acestea se pot subîmpărți în: componente vasculare (arteriolele și lacisul) și renale (macula densa).

b. Componenta vasculară - are două tipuri celulare:

(1) **Celulele mioepiteliale** (granulare, juxtaglomerulare, Ruyter - Oberling), reprezentând celule modificate ale peretelui arteriolar; au granule citoplasmatiche de două tipuri, unele conținând lipofuscină (granule nespecifice), altele renină, produse prin secreție celulară de către complexul Golgi și reticulul endoplasmatic (granule specifice).

Sunt în număr de 5-6 pentru fiecare arteriolă aferentă. O altă caracteristică a celulelor mioepiteliale este reprezentată de prelungirile celulare care vin în contact cu alte celule: celule musculare netede, alte celule mioepiteliale, celulele lacis-ului.

(2) **Celulele lacisului**, agranulare, mici, având expansiuni citoplasmatiche și organite celulare normale, se găsesc între arteriolele hilului și macula densa; ele fac legătura cu mezangiul glomerular. Se aseamănă cu celulele mezangiului intraglomerular. Prezintă numeroase ramificații extinse ce realizează contacte cu toate celulele AJG cu excepția celulelor maculei densa.

Ambele tipuri celulare posedă caracteristici care le sugerează originea de mușchi neted.

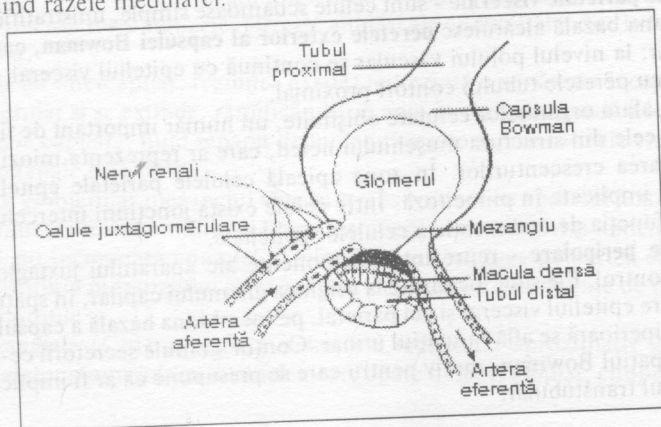
c. **Macula densa** - este o formațiune specializată din structura tubului contort distal care ajunge în contact cu celulele lacisului și arteriolele hilului glomerular. Dispoziția celulelor ei este caracteristică, în "palisadă"; rolul lor este de a transmite celulelor epiteloid granulare informații privind volumul, presiunea, compoziția ionică a lichidului tubular. Astfel, AJG intervine în reglarea circulației sanguine la nivel glomerular și a echilibrului hidroelectrolitic, acționând ca un aparat barosenzitiv și chemoreceptiv.

6. Tubii renali

a. Structură

Tubul renal începe la polul urinar al glomerulului; este format dintr-un segment proximal, unul intermediar și segment distal. Peretele tubului urinar este constituit dintr-un epiteliu monostratificat - **nefroците** - pe o membrana bazală tubulară, PAS - pozitivă.

(1) **Tubul proximal** - este format dintr-o porțiune contortă inițială, pars convoluta și una dreaptă, pars recta; începe abrupt, la polul urinar al glomerulului și formează numeroase convolute în vecinătatea acestuia, înainte de a descinde în medulară ca segment drept, alcătuind razele medularei.



Din punct de vedere ultrastructural, tubul proximal se poate împărți în trei segmente: primul segment (S1 sau P1) corespunzător primei porțiuni a părții contorte; al doilea segment (S2 sau P2) corespunzător porțiunii terminale a părții contorte și porțiunii inițiale a părții drepte; al treilea segment (S3 sau P3) corespunzător restului părții drepte, întinzându-se până la tranziția cu segmentul subțire descendent al ansei Henle.

● **Pars convoluta** prezintă o membrană bazală care o continuă pe cea a capsulei Bowman, având aproximativ aceeași structură biochimică și fiind formată din filamente fine omogene. Pe membrana bazală se găsesc celule înalte, columnare, organizate pe un singur rând, a căror membrană prezintă spre lumen pachete dense de microvili constituind „marginea în perie”. La baza marginii în perie membrana celulară formează pliuri care sunt parțial acoperite de un material electronoapac - glicocalix. Nucleii au dispoziție mediană; numeroase mitocondrii paralele cu axul mare al celulei dau aspectul striat al citoplasmei la polul bazal. Prin interdigitații, între celule învecinate se formează un compartiment extracelular complex, denumit spațiul lateral intercelular sau labirintul bazal.

La polul superior, o structură specializată - **zona ocludens** - separă spațiul intercelular de lumenul tubilor; ea este formată prin fuziunea suprafețelor externe ale membranelor plasmactice ale celulelor adiacente pe o distanță de 20-40 nm și apare în secțiune ca pentalaminară. Acest spațiu intercelular este deschis la suprafața peritubulară a celei la nivelul membranei bazale. Suprafața totală a pereților acestui sistem, determinată prin studii morfometrice în microscopie electronică, este de 29.000 micrometri²/mm de tub proximal, iar studii trasor cu molecule de greutate moleculară mare nu au putut încă demonstra un mecanism shunt la nivelul zonei ocludens.

Imediat sub zona ocludens se situează o a doua regiune specializată, denumită **zona adherens**, structură formată din alăturarea a două membrane plasmactice adiacente trilaminare separate printr-o extensie a spațiului intercelular; împreună cu zona ocludens, ea formează o centură continuă în jurul celulei.

Complexitatea structurii acestei părți a tubului proximal corespunde necesităților de transport activ, de maximă intensitate la acest nivel.

● **Pars recta**, mai simplă structural, este lipsită de labirintul bazal, iar mitocondriile sale sunt dispuse neregulat. În citoplasmă se găsesc câțiva lizozomi, reticul endoplasmatic neted și fibrile dispuse în mănunchiuri, cu un conținut de actomiozină. Aceste deosebiri morfologice vin în sprijinul afirmației că pars recta este mult mai puțin implicată în absorbția de sodiu și apă, care necesită transport activ la nivelul tubilor.

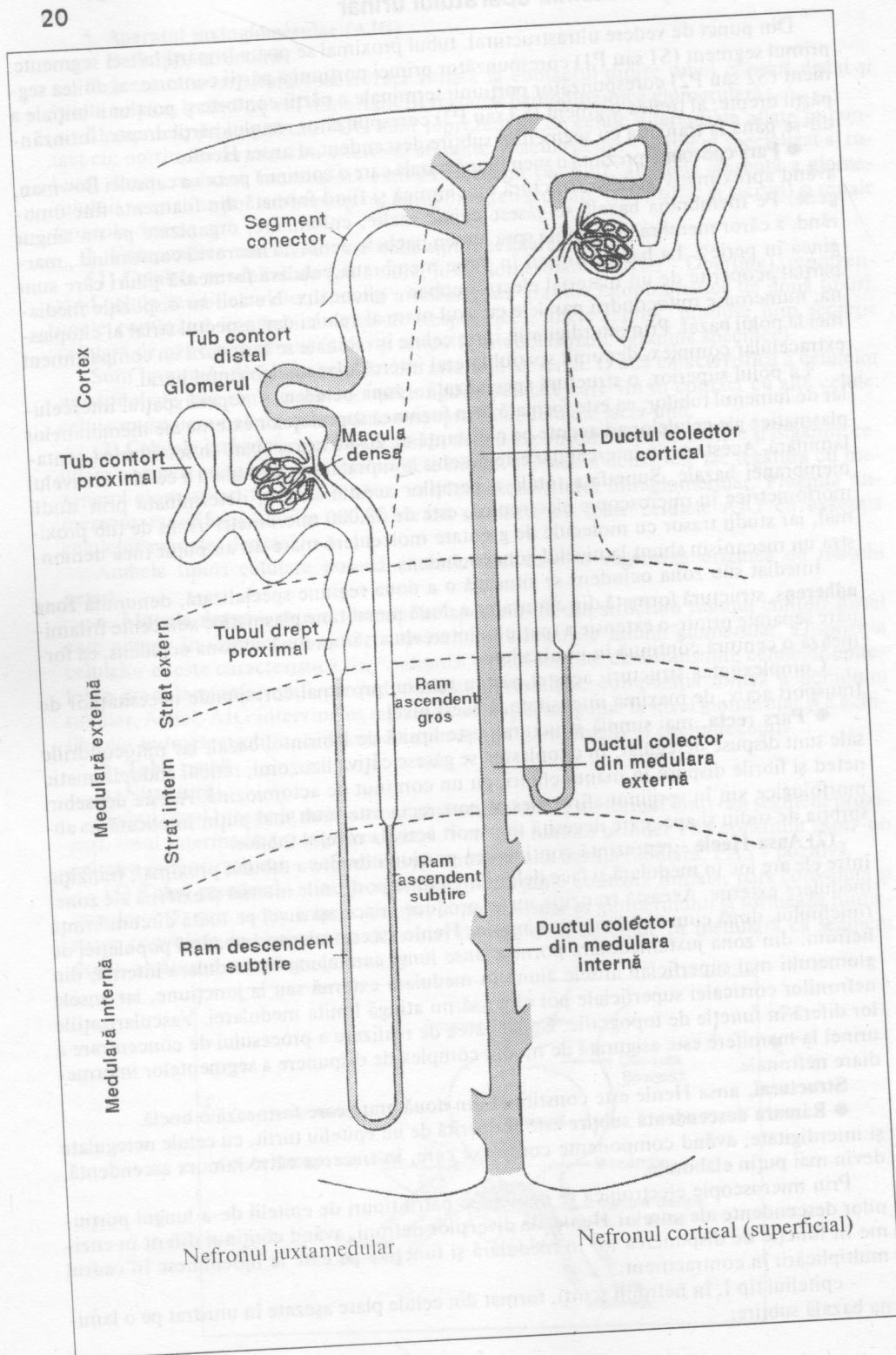
(2) **Ansa Henle** - reprezintă continuarea porțiunii drepte a tubului proximal; tranziția între ele are loc în medulară și face delimitarea între porțiunile internă și externă ale zonei medulare externe. Această tranziție nu se produce la același nivel pe toată circumferința rinichiului, după cum nici lungimea anselor Henle nu este aceeași în cadrul populației de nefroni; din zona juxtamedulară pornesc anse lungi care ajung în medulara internă, din glomerulii mai superficiali ansele ajung în medulara externă sau la joncțiune, iar ansele nefronilor corticalei superficiale pot chiar să nu atingă limita medularei. Vascularizațiile lor diferă în funcție de topografie. Capacitatea de realizare a procesului de concentrare a urinei la mamifere este asigurată de modul complex de dispunere a segmentelor intermediare nefronale.

Structural, ansa Henle este constituită din două brațe care formează o buclă.

● **Ramura descendentă subțire** este acoperită de un epiteliu turtit, cu celule neregulate și interdigitate, având componente complexe care, în trecerea către ramura ascendentă, devin mai puțin elaborate.

Prin microscopie electronică se deosebesc patru tipuri de epiteliu de-a lungul porțiunilor descendente ale anselor Henle ale diversilor nefroni, având conținut diferit în enzime în funcție de dispunerea lor în medulară și funcțiile pe care le îndeplinesc în cadrul multiplicării în contracurent:

- epiteliul tip I, în nefronii scurți, format din celule plate așezate în unistrat pe o lamina bazală subțire;



- epiteliul tip II, în nefronii cu anse lungi din medulara externă, format din celule cu numeroase interdigitații celulare, numeroși microvili la polul apical;
- epiteliul tip III, în porțiunea inferioară a segmentului subțire descendent, format din celule plate, fără microvili, fără interdigitații;
- epiteliul tip IV, la nivelul segmentului subțire ascendent al ansei Henle, format din celule plate, asemănătoare celor tip II.

● **Ramura ascendentă groasă** este considerată de anumiți autori ca fiind parte a segmentului distal. Joncțiunea ei cu ramura subțire se realizează diferit ca dispunere pentru diversele tipuri de nefroni, la cei lungi realizând limita între medulara internă și externă, în timp ce la cei scurți tranziția se face în cadrul medularei interne.

Structural, epiteliul ansei ascendente este format din celule cubice, cu bordura conturată de microvili, conținând numeroase mitocondrii elongate, orientate perpendicular pe membrana bazală, înconjurată de invaginații ale plasmalemei bazale. Această dispoziție este mai evidentă în zonele cu puternică activitate ATP-azică. Ca organite sunt prezente aparatul Golgi, bine dezvoltat, reticul endoplasmic rugos și neted, dar nu apar desmozomi; ca și la nivel proximal, aici apar interdigitații care realizează zona ocludens, studiile trasor ultrastructurale sugerând un posibil mecanism shunt paracelular pentru transportul fluidelor.

(3) **Tubul distal** - reprezintă segmentul nefronal dintre ansa Henle și tubul colector; este format din două părți diferite structural.

● **Pars recta**, porțiunea dreaptă ascendentă, cu diametrul de 40-60 micrometri, este constituită din celule epiteliale puțin înalte, cu o membrană celulară bazală ce trimite numeroase invaginații constituind labirintul bazal, mult mai bine dezvoltat decât în porțiunea următoare; mitocondriile au un aranjament paralel în compartimentele labirintului bazal, situându-se perpendicular pe membrană.

În microscopia electronică se evidențiază două tipuri de pattern-uri apicale ale celulelor tubului drept distal: celule cu polul apical neted, cu puțini microvili dispuși la periferie și celule cu pol apical rugos, cu numeroși microvili.

● **Pars convoluta**, segment contort distal, cu diametrul mai mic decât al porțiunii inițiale - 20-50 micrometri - începe cu o parte specializată, situată lângă originea glomerulului, denumită "macula densa" (pars maculata), cu celule dispuse specific "în palisadă".

Ca **structură**, celulele părții convolute refac, în linii mari, pe cele ale porțiunii groase ascendente a ansei Henle. În MO ele apar cuboidale înalte, cu numeroase mitocondrii elongate care se întind de la bază la suprafața apicală a celulei, suprafața convexă și acoperită cu microvili scurți (lipsește marginea în perie atât de bine dezvoltată la porțiunea contortă a segmentului proximal); în componența celulelor intră nuclei median situați, abundenți lizozomi, corpi multiveziculari, microtubuli și un bogat reticul endoplasmic rugos și neted. În ME se observă și aici complexul joncțional, cu zona ocludens și zona adherens, prin care s-a demonstrat un transport paracelular tip shunt pentru substanțele coloidale.

(4) **Segmentul conector** - reprezintă o regiune de tranziție între nefronul distal și ductul colector; la nefronii superficiali segmentele conectoare se continuă direct în tubii colectori inițiali, iar la toți ceilalți nefroni se unesc și formează arcade care apoi drenează în tubii colectori.

Histologic reprezintă trecerea treptată de la celulele tubului distal la cele ale tubului colector.

La acest nivel există trei tipuri de celule: celule epiteliale ale tubului contort distal, celulele proprii tubului conector, celulele principale, proprii tubului colector.

(5) **Ductul colector** - pornește de la nivelul segmentului distal renal ca segment colector cortical cu diametrul de 50 micrometri; mai multe ducte confluează în segmentul medular extern, continuat cu segmentul medular intern cu diametrul de 100- 200 micrometri; ele formează ducturile papilare sau Bellini ce se deschid la nivelul ariei cribroase pe suprafața papilei renale.

Celularitate - se deosebesc 2 tipuri de celule în componența ducturilor colectoare: cele principale, clare, majoritare ca prezență, și cele întunecate.

Celulele clare posedă citoplasmă săracă și câteva organite, în special mitocondrii. În membrana celulară apicală se recunosc microvili, iar la polul bazal al celulelor scurte invaginări ale membranei plasmactice. Inconstant se pot întâlni fagozomi, corpi multiveziculari, reticul endoplasmatic rugos și granule de lipofuscină.

Celulele tubului colector s-au dovedit a fi loc principal de sinteză a prostaglandinelor, prin activitatea prostaglandin - sintetazei la nivelul microzomilor; PG se secretă apoi cu ajutorul reticulului endoplasmatic, nefiind depozitate.

7. Topografia structurilor nefronice

- în porțiunea **convolută a corticalei**: glomerulii, tubii contorți ai segmentelor proximal și distal;

- în porțiunea **radiată a corticalei** (radiațiile medulare): piesele intermediare, porțiuni ale tubilor dreپți aparținând segmentelor proximal și distal;

- în **medulară**: tubii dreپți ai segmentelor proximal și distal, segmentele intermediare, tubii colectori.

8. Interstițiul renal

Țesutul conjunctiv renal este compus din celule interstițiale dispersate într-o matrice laxă, extracelulară, alcătuită din glucozaminoglicani sulfatați și nesulfatați. Ponderele celulelor în cadrul acestei structuri cât și dimensiunile spațiului interstițial sunt diferite, crescând cu cât avansăm dinspre cortex spre medulară.

În **cortex** se pot recunoaște două tipuri celulare interstițiale; celulele majoritare sunt fibroblaștii, poziționați între membranele bazale tubulare și capilarele peritubulare, având formă stelată și organite între care predomină aparatul Golgi și reticulul endoplasmatic; tipul celular mai rar întâlnit este reprezentat de celule ale seriei mononucleare, cu conținut bogat de lizozomi și vacuole fagocitare.

Interstițiul medular este extrem de bine reprezentat, având în compoziție trei tipuri de celule, cu funcții dovedite în sinteza de prostaglandine și rol important în fagocitoză și formarea matricei interstițiale care le înconjoară; unele studii conferă acestor celule proprietăți contractile și sugerează participarea lor la procesul de formare a urinei.

Ca **histologie**, tipul I - celular este cel mai abundent, având caracteristică prezența proceselor celulare elongate și a numeroaselor incluziuni lipidice (care sunt limitate de citomembrane și variază ca număr în funcție de statusul fiziologic al individului); reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi sunt foarte bine dezvoltate; în citoplasma sunt prezenți numeroși microtubuli. Acest tip de celule se găsește în medulară în strâns contact cu ramurile subțiri ale ansei Henle și vasa recta, alcătuind structuri scarificate. Tipul II sunt celule ovalare, cu numeroși lizozomi, dar fără incluziuni lipidice; Tipul III corespunde pericitelor, situate în apropierea vaselor dreپte descendente. Celulele tip II și III ale interstițiului medular sunt mai sărace ca prezență și alcătuire.

D. VASCULARIZAȚIA RENALĂ

În condiții bazale rinichiul primește 20% din debitul cardiac. Prin studii efectuate cu fluxmetre arteriale cu tehnici "clearance" și variații de flux induse de agenți farmacologici, au putut fi stabilite caracteristicile vascularizației intrarenale; aceasta s-a dovedit a fi compusă din mai multe rețele microvasculare distincte: microvascularizația glomerulară, microvascularizația corticală peritubulară și cea unică a medularei.

1. Vascularizația arterială

Fiecare rinichi este irigat de către o singură arteră renală, deși nu sunt rare cazurile în care există două sau mai multe artere accesorii.

Pornind din **aorta abdominală**, **arterele renale** pătrund în rinichi la nivelul hilului. Aici se divid în ramuri: **anterioară** și **posterioară**; din ramura anterioară se despart cele patru **artere segmentare** care alimentează respectiv apexul, segmentele superior și mediu ale suprafeței anterioare, precum și întregul pol inferior renal; **ramura principală posterioară**

irigă mai mult de jumătate din suprafața posterioară și, ocazional, dă naștere unei mici ramuri apicale segmentare.

Nu există anastomoze între arterele principale sau ramurile lor (sunt artere de tip terminal). Destul de frecvent rinichii primesc artere aberante provenind din arterele mezen-terică superioară, suprarenală, testiculară sau ovariană. Arterele accesorii adevărate emerg din aorta abdominală și alimentează, cel mai frecvent, polul inferior renal.

Diviziunea ulterioară a arterelor segmentare dă naștere **arterelor interlobare**, ce pă-trund în cortex de-a lungul columnelor Bertin și din care emerg **arterele arcuate**, ale căror diviziuni merg paralel cu zona de jonctiune cortico-medulară. Din arterele arcuate se desprind, către suprafața rinichilor, **arterele interlobulare**, ce au diviziuni succesive până la **arteriolele aferente**, ce alimentează fiecare câte un glomerul renal și formează, prin **capilarizare**, ghemul vascular înconjurat de capsula Bowman; rețeaua vasculară a glomeru-lului este conectată cu circulația peritubulară postglomerulară prin intermediul **arteri-olelor eferente** ce pleacă din ghemul capilar.

La orice nivel al corticalei există conexiuni între rețeaua vaselor peritubulare și vene.

2. Dispoziția vaselor circulației venoase este sensibil superpozabilă celei arteriale, por-nind de la nivelul capilarelor peritubulare. Regiunea adiacentă suprafeței renale este dre-nată de **vene superficiale**, situate în cortex, paralel cu capsula renală; acestea descind apoi de-a lungul axului interlobular, alături de arterele omonime, ca **vene interlobulare**. Pe măsură ce converg, lor li se alătură vene ce drenează sângele provenind de la nivelul me-dularei. Convergența **venelor arcuate și interlobare** dă naștere mai multor trunchiuri ce al-cătuiesc **vena renală**, câte una pentru fiecare rinichi și care emerge spre **vena cavă inferioa-ră** la nivelul hilului renal.

E. CIRCULAȚIA LIMFATICĂ

Fluidul interstițial părăsește rinichiul prin două rețele limfatice diferite, una superfi-cială, capsulară și un sistem hilar, mai profund.

Originea sistemului limfatic cortical se află în jurul arterelor interlobulare, sub formă de capilare limfatice omonime, care drenează în vase limfatice arcuate la nivelul zonei de jonctiune cortico-medulară. Din aceste vase iau naștere **limfatice interlobare** ce drenează în vasele hilare; acestea din urmă prezintă pe traiectul lor numeroase valve.

Sistemul limfatic subcapsular este mai puțin amplu dezvoltat; el drenează în limfati-cele subcapsulare, care reprezintă unitățile de legătură între cele două sisteme de drenare a fluidului interstițial. Din punct de vedere microscopic, peretele vaselor limfatice este format dintr-un singur rând de celule endoteliale și nu are suport membranar.

F. INERVAȚIA RENALĂ

Inervația rinichiului este de natură **vegetativă**, provenind din: ganglionii celiac, me-zenteric superior și aortico-renal; din splahnicul mic și mare; din lanțul simpatic și câte-va fibra vagale.

Distribuția nervilor la nivelul parenchimului renal urmează în linii generale pe cea a arterelor.

În jurul arteriolelor aferente, a arterelor arcuate și interlobulare există **fibre adrenergice și colinergice** înconjurând celulele musculare netede; la nivelul arteriolelor eferente apar-ținând glomerulilor juxtamedulari și a arteriolelor rectae este evidentă o **rețea de fibre ne-mielinizate**, prezentă și în jurul pereților vasa recta venoase.

Fibrele nervoase se găsesc în strânsă legătură cu tubii proximali și distali, mai ales în vecinătatea hilului glomerular și a aparatului juxtaglomerular; în regiunea corticomedu-lară și la nivelul țesutului perivascular sunt prezente fibre nervoase adrenergice mielinizate și nemielinizate.

Bibliografie

- Brenner BM, Rector FC Jr: *The Kidney*, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996
- Heptimstall RH: *Pathology of the Kidney*, Little, Brown, Boston, 1966

- Jorgensen F: *The Ultrastructure of the Normal Human Glomerulus*, Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1966
- Kefalides NA: *Biology and Chemistry of Basement Membranes*, Academic Press, New York, 1978
- Massry SG, Glasscock RJ: *Textbook of Nephrology*, ed 3, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
- V. Papilian: *Anatomia omului*, Editura Medicală, 1982
- Pattern BM: *Human Embryology*, ed 3, Blakiston Division, Mc-Graw-Hill, New York, 1968
- Rouillier C, Muller AF: *The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology*, Academic Press, New York, 1969
- Saxen L: *Organogenesis of the Kidney*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1987
- Saxen L, Lehtonen E: *Embryonic Kidney in organ culture*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1987
- Seldin DW, Giebisch G: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Raven Press, New York, 1985
- Ursea N: *Tratat de Nefrologie*, Editura Artprint, 1994

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA RINICHIULUI

Alexandru Ciocâlțeu, Daniela Ciortea, Fraga Paveliu, Daniela Rădulescu

I. INTRODUCERE

A. FUNCȚIILE RINICHIULUI

Rinichiul menține homeostazia organismului, reglează volumul și compoziția fluide-
lor extracelulare, echilibrând cu precizie aportul, producția, excreția și consumul produ-
șilor organici și anorganici, prin următoarele funcții:

1. **Excreția compușilor anorganici:** ioni de Na, K, Ca, Mg, H, bicarbonat, compensând
cu exactitate aportul și excreția acestor substanțe pe alte căi (tract gastrointestinal, piele).

2. **Excreția reziduurilor organice:** uree, creatinină - în cantități care egalează rata pro-
ducerii acestora.

3. **Reglarea tensiunii arteriale:** formarea și eliberarea de renină (component principal
al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) și controlul renal hidroelectrolitic.

4. **Reglarea eritropoiezei:** se realizează prin formarea și eliberarea de eritropoietină la
nivel renal.

5. **Activarea vitaminei D:** hidroxilarea finală renală convertește vitamina D în cea mai
activă formă biologică a sa.

B. COMPARTIMENTELE LICHIDELOR ORGANISMULUI

1. Distribuția apei în organism

a. **Apa totală** din organism constituie 55-60% din greutatea corporală la bărbați și
45-50% la femei (diferența se datorează procentului crescut de țesut adipos al femeii); dis-
tribuția acesteia este următoarea:

- mușchi 50%;
- piele 20%;
- alte organe 20%;
- sânge 10%.

Volumul apei totale a organismului scade cu vârsta și cu gradul de obezitate, ponderea
acesteia rămânând însă o constantă - 70% din greutatea „slabă”. În baza acestei relații
constante, **cantitatea de țesut adipos a organismului** poate fi determinată prin formula:

$$\text{țesut adipos (\%)} = 100 - \frac{\text{procentul apei totale}}{0,7},$$

iar **greutatea „slabă” (Gs)** poate fi estimată astfel:

$$Gs(\text{kg}) = \frac{\text{apa totală (l)}}{0,7}$$

Greutatea “slabă” se definește ca 15% os, 10% țesut adipos și 75% țesuturi.

Aproximativ o treime din cantitatea de apă totală o reprezintă fluidul extracelular,
restul intrând în componența fluidului intracelular.

Distribuția apei din organism la un bărbat tânăr de 70kg

Compartiment	Volum (l)	Procente (%)		
		Greutate corporală	Greutate "slabă"	Apa din organism
Apă totală	42	60	70	100
Lichid extracelular (LEC)	14	20	24	33
Plasmă	3.5	5	6	8
Fluid interstițial	10.5	15	18	25
Lichid intracelular (LIC)	28	40	46	67

b. Compartimentul extracelular include:

(1) Plasma - aproximativ 3.5 l la un adult tânăr de 70 kg, reprezintă 25% din volumul extracelular;

Volumul sanguin constituie 8% din greutatea totală a organismului, putând fi obținut din volumul plasmatic și hematocrit după relația:

$$\text{Volumul sanguin (l)} = \text{volumul plasmatic (l)} \times \frac{100}{(100 - \text{hematocrit})}$$

- volumul sanguin reprezintă aproximativ 80 ml/kg corp.

(2) Fluidul interstițial - 75% din compartimentul extracelular - aproximativ 10,5 l la un adult cântărind 70 kg; reprezintă fluidul care circulă intercelular, incluzând limfa (2-3% din greutatea corporală).

(3) Fluidul transcelular - aproximativ 1 litru la majoritatea indivizilor - reprezintă 15 ml/kg corp. Acest compartiment include secrețiile digestive, sudoarea, lichidul cerebrospinal, pleural, sinovial, intraocular și pericardic, bila și lichidele luminales ale intestinului, tiroidei, cohleei.

- **fluidul gastrointestinal luminal** constituie aproximativ jumătate din cel transcelular, ocupând 7,4 ml/kg corp;

- **lichidul cerebrospinal** este în cantitate de 2,8 ml/kg corp;

- **lichidul biliar** reprezintă 2,1 ml/kg corp.

c. Volumul compartimentului intracelular (LIC) variază între 30-40% din totalul organismului.

2. Măsurători volumetrice ale compartimentelor lichidiene

a. Principiul diluției

Volumul de apă din fiecare compartiment poate fi măsurat indirect prin relația dintre cantitatea de substanță introdusă (Q), volumul în care această substanță este distribuită (V) și concentrația finală obținută (C).

$$C = \frac{Q}{V} \quad \text{sau} \quad V = \frac{Q}{C}$$

unde V reprezintă volumul (în ml) în care cantitatea Q (în g, kg, sau mEq) este distribuită pentru a realiza concentrația C (în g/ml, sau kg/l sau mEq/ml sau l).

Măsurarea volemică prin principiul diluției are drept condiție distribuția omogenă a substanței la nivelul compartimentului investigat. Ecuația prezentată se modifică în cazurile în care:

- solvitul părăsește compartimentul prin excreție în urină sau transfer în alt compartiment unde există o concentrație diferită;

- solvitul este metabolizat;

- solvitul se evaporă la nivel cutanat sau de tract respirator.

În aceste cazuri, cantitatea de substanță pierdută din compartimentul lichidian este scăzută din cea administrată:

$$V = \frac{Q \text{ administrată} - Q \text{ îndepărtată}}{C}$$

$^3\text{H}_2\text{O}$ este un izotop instabil, fiind substanța de primă alegere în măsurarea apei totale a organismului. Este un slab emițător beta, cu timp de înjumătățire biologic de 10 zile și timp de înjumătățire fizic de 12 ani. Alte substanțe utilizate:

- antipirina și N-acetil-amino antipirina;
- oxidul de deuteriu ($2\text{H}_2\text{O}$), izotop stabil;
- ureea și tioureea.

b. Volumul fluidului extracelular

Substanțele utilizate pentru măsurarea volumului fluidului extracelular sunt de două tipuri:

- zaharide - inulina, zaharoza, rafinoza, manitolul;
- ioni - tiosulfat, tiocianat, sulfat, clor, brom, sodiu.

Volumul fluidului interstițial nu poate fi măsurat cu exactitate deoarece nu există o substanță care să fie distribuită în exclusivitate la acest nivel; el este calculat prin diferența dintre volumul fluidului extracelular și volumul plasmatic.

Măsurarea volumului plasmatic poate fi efectuată prin două metode:

- folosind substanțe care nu pătrund în eritrocite și nici nu părăsesc sistemul vascular:
 - colorant albastru Evans (T-1824);
 - albumină serică umană radioiodată (RISA);
 - gamaglobulină și fibrinogen radioiodați.
- folosind proprietatea radioizotopilor de fosfor (^{32}P), fier ($^{55,59}\text{Fe}$) și crom (^{51}Cr) de a penetra și a se lega de eritrocite.

Volumul plasmatic este calculat pe baza volumului eritrocitar (VE) și a hematocritului (Ht):

$$VP(1) = VE(1) \times \frac{(100 - Ht)}{100}$$

c. Volumul fluidului intracelular

Acesta nu poate fi măsurat direct, neexistând substanțe cu distribuție limitată la acest nivel; se calculează scăzând volumul fluidului extracelular din totalul greutatei corporale.

3. Dereglări ale volumelor și concentrațiilor fluidelor organismului

Distribuția lichidelor organismului la nivelul compartimentelor extracelular și intracelular este determinată de acțiunea forțelor osmotice; apa se deplasează dintr-o regiune cu osmolaritate scăzută către orice regiune hiperosmolară.

a. Deshidratarea

(1) **izoosmotică** - fluidul pierdut din plasmă este înlocuit de la nivelul spațiului interstițial; volumul fluidului extracelular se reduce, fără a-și modifica osmolaritatea și nede-terminând schimbări la nivel intracelular.

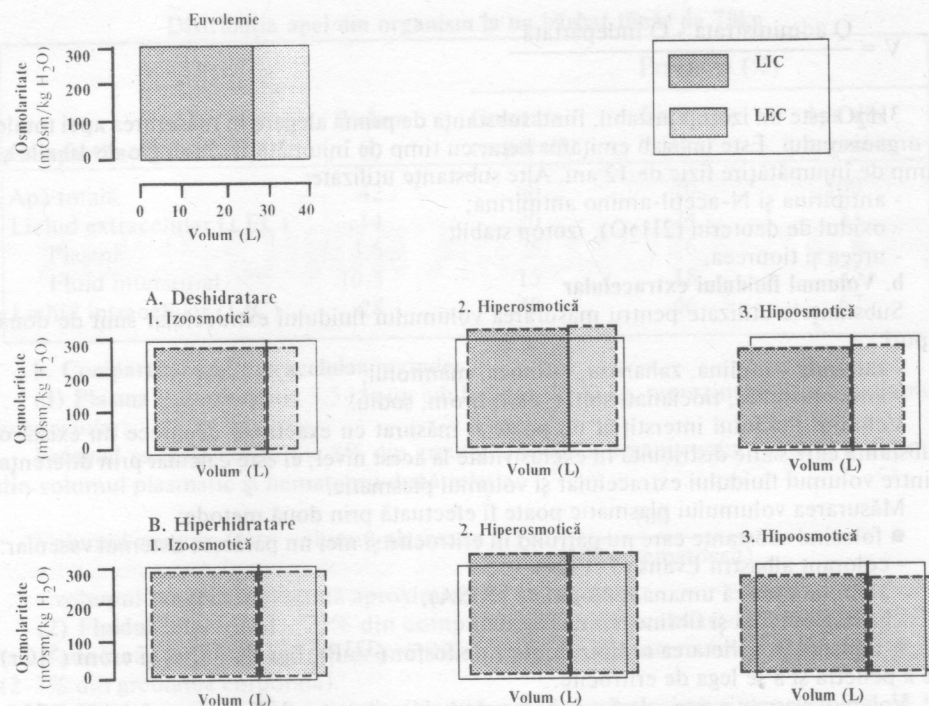
Cauze:

- hemoragii;
- arsuri;
- pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree).

(2) **hiperosmotică** - plasma devine inițial hiperosmotică, determinând transfer de fluid din compartimentul interstițial, care este înlocuit imediat de fluid din compartimentul intracelular; în final, ambele compartimente - intra și extracelular - au volum scăzut și osmolaritate crescută.

Cauze:

- aport lichidian insuficient;
- diabet insipid (neurogen sau nefrogen);
- alcoolism;
- administrare de săruri de litiu;
- stări febrile.



Suprafețele marcate reprezintă cantitatea totală de soluiți (mOsm) din fiecare compartiment

Modificare	Volum (litri)		Osmolaritate (mOsm/kg H ₂ O)	
	LIC	LEC	LIC	LEC
Contrație (deshidratare)				
Izoosmotică	0	↓	0	0
Hiperosmotică	↓	↓	↑	↑
Hipoosmotică	↑	↓	↓	↓
Expansiune (hiperhidratare)				
Izoosmotică	0	↑	0	0
Hiperosmotică	↓	↑	↑	↑
Hipoosmotică	↑	↑	↓	↓

(3) **hipoosmotică** - pierderea de sodiu fiind superioară pierderii de apă, osmolaritatea scăzută a fluidului extracelular determină trecerea apei către compartimentul intracelular, cu creșterea volumului acestuia.

Cauze:

- transpirații abundente;
- pierderi renale de sare în insuficiența adrenală (boala Addison).

b. Hiperhidratarea

(1) **izoosmotică** - expansiunea globală a spațiului extracelular, fără modificări de osmolaritate intra și extracelulare.

Cauze:

- edeme;
- administrare orală sau parenterală de ser izoton în cantitate mare.

(2) **hiperosmotică** - retenție de apă, urmată de retenție excesivă de sodiu; creșterea osmolarității plasmatice determină trecerea din compartimentul intra către cel extracelular, cu creșterea volumului acestuia și creșterea globală a osmolarității.

Cauze:

- administrarea orală sau parenterală de cantități mari de fluid hiperton.

(3) **hipoosmotică** - apa ajunsă în exces la nivel plasmatic determină scăderea osmolarității acesteia, cu trecere de fluid către compartimentul interstițial și apoi către cel intracelular; scade osmolaritatea ambelor compartimente.

Cauze:

- ingestia unor mari cantități de apă;

- retenția renală de apă (secreție inadecvată de hormon antidiuretic - ADH).

4. Compoziția ionică a fluidelor organismului

Ionii constituie aproximativ 95% din soluții fluidelor organismului. Suma concentrațiilor anionilor o egalează pe cea a cationilor la nivelul fiecărui compartiment, făcând fluidele acestora neutre din punct de vedere electric.

a. Cationi

Potasiul (K) este ionul predominant la nivel **intracelular**; se găsește sub formă accesibilă schimburilor.

Sodiul (Na) predomină la nivel **extracelular**, doar 60-70% din cantitatea totală din organism fiind accesibilă schimburilor. Doar soluțiile care admit schimburi sunt active din punct de vedere osmotic.

Ion	Plasmă			Fluid interstițial (mEq/l H ₂ O)	LIC (mEq/l H ₂ O)	Urină (mEq/l)
	(mg/l)	(mEq/l H ₂ O)	(mmol/l H ₂ O)			
Cationi						
Na ⁺	3266	153	153	147	10	50-130
K ⁺	156	5.4	5.4	4	145	20-170
Ca ²⁺	50	2.7	1.35	2.4	<1	2-12
Mg ²⁺	27	1.9	0.95	1.8	27	5-18
NH ₄ ⁺	...	...	...	...	...	30-50
Total cationi	3499	163	160.7	155.2	182	107-380
Anioni						
Cl ⁻	3692	111	111	114	10	50-130
HCO ₃ ⁻	1464	26.2	26.2	30	10	...
Fosfați	104	1	0.55	1	80	20-40
Sulfați	16	1.1	0.55	1	20	...
Proteinat	65000	17.2	1.23	1	62	30-45
Acizi organici	175	6.5	3.2	8.2	...	20-50
Total anioni	70451	163	142.7	155.2	182	120-265
Total electroliți	73950	326	303.4	310.4		

Pentru exprimarea în litri de plasmă, valorile de mai sus (mEq/lH₂O) se înmulțesc cu 0,93.

Cationii bivalenți - **magneziul și calciul** - se găsesc în concentrații inferioare celor monovalenți:

- după sodiu, **calciul** este principalul cation al compartimentului extracelular; cantitatea cea mai mare se găsește la nivelul osului;

- după potasiu, **magneziul** este principalul cation intracelular; se găsește la nivelul osului și al diverselor celule; ambii cationi sunt prezenți în forme inaccesibile schimburilor.

b. Anioni

Principalii anioni sunt **clorul și carbonatul acid** la nivel **extracelular**, respectiv **fosfați, ionii organici, proteinele polivalente** în compartimentul **intracelular**.

În concluzie: sodiul și clorul predomină la nivel extracelular, potasiul și fosfați intracelular; potasiul și clorul sunt principalii electroliți la nivelul eritrocitelor.

II. FIZIOLOGIE RENALĂ - CONSIDERAȚII GENERALE

În trecerea fluxului sanguin la nivel renal, cele două milioane de nefroni epurează plasma de substanțe nedorite, reținând simultan substanțe esențiale, necesare. Epurarea se face prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, cu eliminarea produșilor toxici în urină; substanțele necesare sunt reținute prin reabsorbție tubulară.

A. FILTRAREA GLOMERULARĂ

Proces inițial în formarea urinei, filtrarea se realizează la nivelul membranei glomerulare, fluidul rezultat trecând către capsula Bowman.

Rata filtrării glomerulare (RFG) reprezintă volumul filtratului glomerular format în fiecare minut de către totalitatea nefronilor ambilor rinichi.

B. SECREȚIA ȘI REABSORBȚIA TUBULARĂ RENALĂ

Secreția = procesul de transport activ sau pasiv al soluțiilor din capilarele peritubulare către lumenul tubular.

Reabsorbția = transportul activ al soluțiilor și pasiv al apei din lumenul tubular către capilarele peritubulare.

C. CLEARANCE-UL RENAL

1. Definiție

Clearance-ul măsoară volumul plasmei complet epurat de o substanță dată per minut, la nivel renal; este un volum virtual, măsură empirică a capacității de epurare renală, a eficienței cu care are loc acest proces.

Clearance-ul renal al unei substanțe date este un raport exprimat ca:

$$C_x = \frac{U_x \times V}{P_x}, \text{ unde}$$

C_x = clearance al substanței x;

U_x și P_x = concentrații, urinară și plasmatică, ale substanței x (mg/ml);

V = flux urinar pe minut (ml/min);

$U_x \times V$ = cantitate de substanță excretată în unitatea de timp (mg/min).

Unitatea de măsură pentru clearance este **ml/min**.

Se iau în calcul concentrațiile plasmatiche și nu cele sanguine, deoarece filtrarea glomerulară epurează plasma, nu sângele integral.

Clearance-ul global al unei substanțe plasmatiche depinde de concentrația sa plasmatică și de capacitățile tubulare de transport - reabsorbție și secreție.

Funcțiile tubulare:

• Tubul proximal

Reabsorbție

Activă

Na
K
Ca
Mg
HPO₄
SO₄
NO₃

Urat
Glucoză
Aminoacizi
Proteine
Acetoacetat
beta-hidroxibutirat
Vitamine

Pasivă

Cl
HCO₃
HPO₄
Apă
Uree

Nonreabsorbție

Inulină
Creatinină
Zaharoză
Manitol

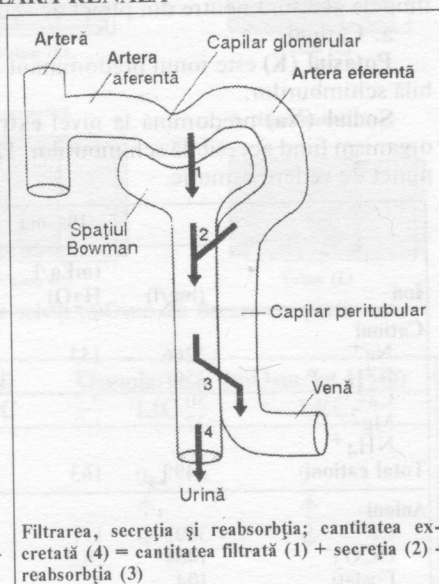
Secreție

Activă

H⁺
Urat
PAH
Penicilină
Sulfonamide
Creatinină

Pasivă

NH₃



● Tubul distal

Reabsorbție		Nonreabsorbție	Secreție	
Activă	Pasivă		Activă	Pasivă
Na	Cl	Uree	K	K
Ca	HCO ₄	H ⁺	NH ₃	
Mg	Apă			
Urat				

2. Clearance-ul inulinei (C_{in})

(1) Este o măsură a ratei filtrării glomerulare; volumul de plasmă epurat de inulină în unitatea de timp egalează volumul plasmei filtrate în unitatea de timp; aceasta este posibil datorită caracteristicilor inulinei:

- este filtrată liber, nu se secretă, nu se reabsoarbe;
- este biologic inertă și nontoxică;
- nu se leagă de proteinele serice, nu este metabolizată.

Se mai pot utiliza pentru determinarea ratei filtrării glomerulare: manitolul, sorbitolul, zaharoza (intravenos), iohalamatul, vitamina B₁₂ marcată cu cobalt radioactiv, EDTA marcat cu clor radioactiv, Hypaque marcat cu iod radioactiv.

Clearance-ul creatininei endogene este utilizat în aprecierea clinică a ratei filtrării glomerulare deoarece procesul de secreție al creatininei este de foarte mică intensitate.

(2) Este un indicator al mecanismelor de clearance plasmatic; compararea clearance-ului inulinei cu cel al unei substanțe date C_x oferă informații asupra mecanismelor de epurare plasmatică a substanței respective:

- atunci când C_{in} egalează C_x, excreția se face numai prin filtrare glomerulară, deci

$$U_x \times V = C_x \times P_x$$

- atunci când C_x este inferioară C_{in}, excreția are loc prin filtrare și reabsorbție, cu

$$U_x \times V < C_x \times P_x$$

- atunci când C_x depășește C_{in}, excreția implică filtrare și secreție, astfel

$$U_x \times V > C_x \times P_x$$

3. Aplicarea conceptului de clearance la funcțiile tubulare

a. Rația clearance-ului - reprezintă clearance-ul unei substanțe raportat la cel al inulinei:

$$\frac{C_x}{C_{in}} = \frac{U_x \times V}{P_x} \div \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

Raportul clearance tubular (clearance tubular local al unui solvit) comparat cu cel al inulinei, pe o porțiune dată de nefron:

$$\frac{C_x}{C_{in}} = \frac{TF_x}{P_x} \div \frac{TF_{in}}{P_{in}}, \text{ unde}$$

TF = concentrația tubulară a fluidului la locul micropuncției.

Este utilizat în două scopuri:

- măsurarea fracției din solvit care rămâne intratubular la nivelul unui anumit segment al nefronului;
- determinarea tipului de transport transtubular (reabsorbție sau secreție).

b. Rația concentrației fluidului tubular (TF/P) = raportul între concentrația unei substanțe la nivel tubular și concentrația sa plasmatică; are aplicații în:

- aprecierea transportului transtubular al solviților (reabsorbție și secreție). Pentru potasiu, de exemplu, TF/P crește la nivelul tubului colector, ceea ce indică reabsorbție de apă sau secreție de potasiu; la acest nivel, rația clearance-ului pentru potasiu rămâne

constantă, deci nu există reabsorbție sau secreție de potasiu în tubul colector; modificarea concentrației intratubulare este datorată reabsorbției de apă;

- aprecierea modificărilor de osmolaritate ale fluidului tubular în raport cu plasma, atunci când este măsurată concentrația globală a tuturor solviților intratubulari și plasmatici.

4. Clearance-ul creatininei și creatininemia

● **Valorile normale** ale clearance-ului de creatinină sunt 80-110 ml/min/1,73 m² suprafață corporală, scăzând fiziologic cu înaintarea în vârstă, asemenea RFG.

● **Concentrația plasmatică a creatininei** = 0,8-1,2 mg/100 ml.

● Scăderea clearance-ului creatininei cu vârsta este atribuită scăderii ratei sale de excreție, concentrația plasmatică menținându-se constantă datorită diminuării concomitente a masei musculare, odată cu înaintarea în vârstă. Rata de excreție scade prin scăderea fluxului plasmatic renal (scăderea debitului cardiac și a masei de țesut renal) și a funcției renale.

● Rația clearance-ului de creatinină este de 1,2, ceea ce arată existența unui proces de secreție care se adaugă filtrării glomerulare în epurarea creatininei plasmatică; aprecierea RFG cu ajutorul clearance-ului de creatinină este deci, metodă estimativă, neavând precizia celei ce utilizează clearance-ul inulinei.

● Concentrația plasmatică a creatininei realizează o estimare grosieră a funcției renale; ajustarea dozelor unor medicamente cu eliminare predominant renală (digoxin, aminoglicozide) pe baza nivelului creatininei serice poate duce la supradozări periculoase, mai ales la vârstnici; modificarea dozelor administrate se va face după determinarea ratei filtrării glomerulare prin clearance-ul de creatinină.

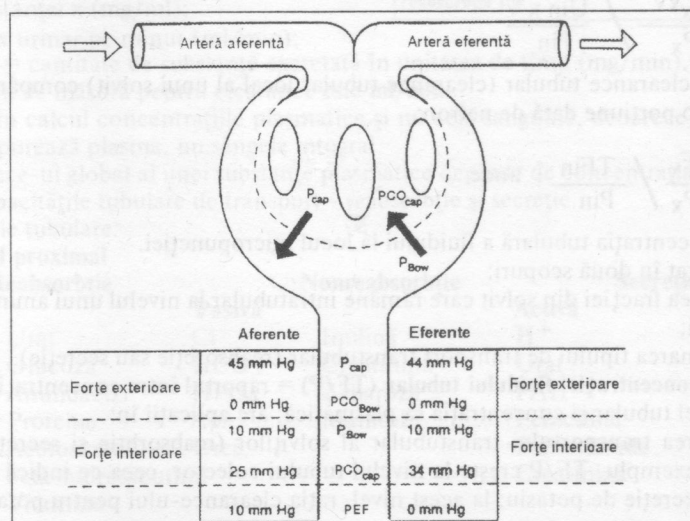
III. FILTRAREA GLOMERULARĂ ȘI RATA FILTRĂRII GLOMERULARE (RFG)

A. DEFINIȚIE

Etapă inițială în procesul de formare a urinei, filtrarea plasmei la nivelul capilarului glomerular are ca rezultat un fluid total lipsit de proteine - ultrafiltratul, în cantitate de 150-250 litri/zi. Rinichiul primește 20-25% din debitul cardiac; circa 20-30% din fluxul plasmatic renal traversează capilarele glomerulare în spațiul Bowman, formând ultrafiltratul.

B. HIDROSTATICA FILTRĂRII GLOMERULARE

Deplasarea fluidelor este direct proporțională cu permeabilitatea membranei și cu balanța presiunilor hidrostatice și osmotice de-a lungul membranei glomerulare.



Atunci când presiunea hidrostatică o depășește pe cea osmotică, se realizează filtrare; dacă presiunea osmotică este superioară celei hidrostatice are loc reabsorbție. Un factor care intervine în plus în jocul presiunilor transmembranare este statusul contractil al sfincțerelor precapilare.

1. Presiunea efectivă de filtrare (PEF) reprezintă forța netă ce transportă apa și solviții prin membrana glomerulară, fiind funcția a două variabile:

- gradientul presiunii hidrostatice, transportând fluidul dinspre capilarul glomerular către capsula Bowman;

- gradientul presiunii coloid-osmotice, aducând fluid în capilarul glomerular.

Expresia matematică a PEF este:

$$PEF = - (P_{cap} - P_{Bow}) - P_{co\ cap}, \text{ unde}$$

$P_{cap} - P_{Bow}$ - reprezintă forța ce favorizează filtrarea (valori normale: 45 mm Hg, respectiv 10 mm Hg);

$P_{co\ cap}$ - presiunea coloid-osmotică - forța ce se opune filtrării (valoare normală: 25 mm Hg).

Valoare normală PEF: 10 mm Hg.

2. Coeficientul de filtrare (K_f) al membranei glomerulare depinde de suprafața membranei capilare și de permeabilitatea acesteia; se exprimă în ml/min/mm Hg. Cu ajutorul său, rata filtrării glomerulare se exprimă astfel:

$$RFG = K_f \times PEF$$

Valoare normală a $K_f = 12.5$ ml/min/mm Hg.

Valoarea normală a RFG măsurată cu ajutorul clearance-ului de creatinină este de 125 ml/min/1,73 m² suprafață corporală.

C. FILTRAREA GLOMERULARĂ ȘI FILTRAREA SISTEMICĂ

Calitatea filtrării glomerulare este superioară celei a filtrării ce are loc la nivelul capilarelor sistemice.

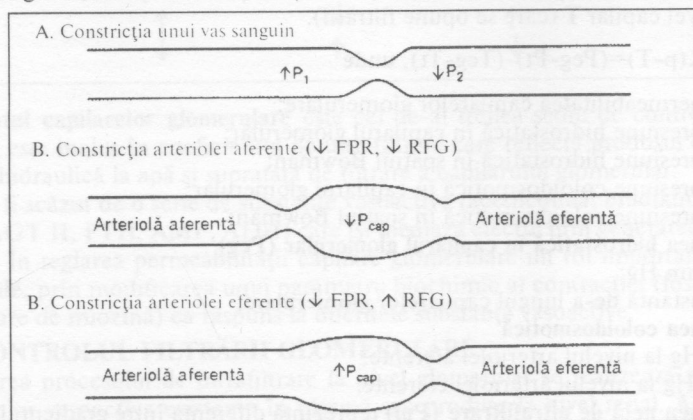
1. Suprafață de schimb, coeficient de filtrare:

- suprafața totală de filtrare glomerulară este estimată la 0,5-1,5 m²/100 g țesut renal;
- suprafața capilarelor sistemice este de 1000 m²; doar 25-30% sunt funcționale.

2. RFG și rata filtrării sistemice

- la nivelul capilarelor sistemice sunt filtrați zilnic 20 l lichid, din care 16-18 l sunt reabsorbiți în venule, iar restul reprezintă fluxul limfatic;

- filtrarea glomerulară este de 180 l/24 ore, mult superioară celei sistemice.



(A) La un flux sanguin constant, vasoconstricția determină creșterea presiunii hidrostatice proximale (P_1) și reducerea presiunii hidrostatice distale (P_2);

(B) Constricția arteriolei aferente reduce atât fluxul plasmatic renal (FPR), cât și RFG, fără afectarea fracției de filtrare;

(C) Constricția arteriolei eferente reduce FPR, dar presiunea hidrostatică glomerulară (P_{cap}) crește, ducând la creșterea fracției de filtrare.

D. DETERMINANTELE RFG

Factorul major este reprezentat de **presiunea hidrostatică glomerulară**.

Rol secundar îl are **fluxul sanguin renal**, influențat de mecanismele de autoreglare a presiunii arteriale, autoreglarea simpatică și rezistența arteriolară.

1. Autoreglarea presiunii arteriale

Într-o marjă largă de valori presionale (90-190 mm Hg), fluxul sanguin renal, ca și RFG, păstrează valori relativ constante, datorită fenomenului de autoreglare. Autoreglarea:

- devine nulă sub valoarea de 70 mm Hg a presiunii arteriale;
- persistă după denervarea rinichiului, după transplant renal, după demedulare adrena-lă și chiar în absența eritrocitelor;
- este mediată de schimbări în rezistența arteriolelor aferente.

2. Stimularea simpatică

În cazul **hipotensiunii sistemice marcate**, sistemul vegetativ simpatic stimulat produce vasoconstricția arteriolelor aferente și eferente, cu creșterea rezistenței vasculare renale și scăderea RFG.

Hipertensiunea sistemică are ca răspuns vegetativ scăderea tonusului simpatic cu dimi-nuarea rezistenței vasculare renale și creșterea RFG.

3. Filtrarea glomerulară globală (RFG) este determinată direct de **numărul nefronilor funcționali** și de **ultrafiltrarea la nivelul fiecărui nefron**. Creșterea RFG se poate realiza nu-mai pe seama sporirii filtrării glomerulare individuale la nivelul nefronilor existenți. Dacă nu există ablație chirurgicală sau traumatică renală, reducerea RFG totale reflectă reduce-rea RFG per nefron; excepție fac bolile renale cu evoluție cronică, în care nefronii suferă modificări structurale și funcționale heterogene: unii glomeruli practic nu au ultrafiltrare, în timp ce alții sunt hiperfiltrați compensator.

Trebuie subliniat că RFG nu este uniformă în toți nefronii; filtrarea în glomerulii juxta-medulari este de 2 ori mai mare decât în cei corticali, modificare paralelă cu cea anatomică (glomerulii juxtamedulari sunt mai mari, au arie de filtrare mai mare, au componente tubu-lare mai lungi decât nefronii corticali). În anumite situații poate apare o redistribuție a FSR și a RFG care favorizează anumite grupe nefronice: în stările cu retenție de lichid (insufi-ciență cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic) sângele este redistribuit preferențial către nefronii profunzi care au anse lungi, unde reabsorbția hidrosalină este mai mare.

Conform ecuației Starling, RFG depinde de echilibrul între gradientul de presiune hi-drostatică transcapilară **p** (care favorizează filtrarea) și diferența de presiune coloid os-motică la nivel capilar **T** (care se opune filtrării).

$$RFG = K(p-T) = (P_{cg} - P_t) - (T_{cg} - T_t), \text{ unde}$$

- K** = permeabilitatea capilarelor glomerulare;
- P_{cg}** = presiune hidrostatică în capilarul glomerular;
- P_t** = presiune hidrostatică în spațiul Bowman;
- T_{cg}** = presiune coloidosmotică în capilarul glomerular;
- T_t** = presiune coloidosmotică în spațiul Bowman;

● Presiunea hidrostatică în capilarul glomerular (P_{cg})

- 40-80 mm Hg;
- este constantă de-a lungul capilarelor glomerulare.

● Presiunea coloidosmotică

- 17 mm Hg la nivelul arteriolei aferente;
- 34 mm Hg la nivelul arteriolei eferente.

● **Presiunea netă de ultrafiltrare (P_{uf})** reprezintă diferența între gradientul presiunilor hidrostatice și cel al presiunilor coloidosmotice transcapilare:

- 17 mm Hg la nivelul arteriolei aferente;
- 0 la nivelul arteriolei eferente.

● **Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară (K_f)** este produsul dintre suprafața de fil-trare și constanta K; astfel, rata de filtrare glomerulară pe nefron devine:

$$RFG_N = K_f \cdot P_{uf}$$

Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară poate fi măsurat, în studiile pe animale, prin mai multe metode: oncometrice, micropuncții, perfuzia glomerulilor izolați.

4. Determinanții secundari ai ultrafiltrării glomerulare sunt reprezentați de rezistența pre și postglomerulară.

a. Rezistența din arteriola aferentă (AA) modulează rata plasmei ce intră în rețeaua de capilare, precum și presiunea din patul capilar glomerular; creșterea rezistenței în AA scade rata fluxului plasmatic glomerular. Dintre cele 2 variabile determinante ale filtrării influențate de AA, RFG este afectată mai mult de rata fluxului plasmatic glomerular: microvascularizația renală are un senzor mai sensibil pentru presiune decât fluxul plasmatic. Impactul tonusului AA pe presiunea capilară glomerulară este contrabalansat de modificări similare ale tonusului AE. Tonusul AA este determinat de reflexe miogenice și de sistemul de feed-back tubuloglomerular.

b. Rezistența din arteriola eferentă (AE) modulează rata fluxului plasmatic, afectând în special presiunea din capilarul glomerular. Prin creșterea rezistenței în AE, rata fluxului plasmatic scade, dar RFG per nefron rămâne constantă; acest lucru se petrece deoarece presiunea capilară glomerulară deasupra sediului vasoconstricției tinde să crească, preservând astfel filtrarea glomerulară; mecanismul este important în stările cu hipoperfuzie renală (insuficiența cardiacă congestivă, depleția de volum, stenoza de arteră renală) - în aceste cazuri activarea AGT II are rolul predominant în menținerea tonusului AE, care la rândul lui crește presiunea intraglomerulară, menținând astfel filtrarea glomerulară.

● AE și AA își ajustează rezistența pentru a menține RFG și FPR normale (= autoreglarea). În anumite condiții răspunsul autoreglator poate fi insuficient, ducând la compromiterea ratei filtrării; astfel, o scădere sau creștere extremă a presiunii de perfuzie renală, cum ar fi în colapsul circulator sau în HTA severă, depășește capacitatea de dilatație (sau constricție) aferentă și de constricție (dilatație) eferentă.

Rezistență vasculară în arteriola renală		FPR (ml/min)	RFG (ml/min)	Frația de filtrare
Aferentă	Eferentă			
↑	...	↓	↓	neschimbată
↓	...	↑	↑	neschimbată
...	↑	↓	↓	↑
...	↓	↑	↑	↓

c. Patul capilarelor glomerulare este cel de-al treilea sediu de control intrarenal al RFG. El este inclus în coeficientul de ultrafiltrare care reflectă produsul dintre conductivitatea hidraulică la apă și suprafața de filtrare a capilarului glomerular.

Poate fi scăzut de o serie de substanțe vasoactive (acetilcolină, bradikinină, histamină, PGE₂, AGT II, PTH, AMP, ADH) care își mediază efectul prin generarea intrarenală de AGT II. În reglarea permeabilității capilare glomerulare un rol important îl au **celulele mezangiale**, prin modificarea unui parametru biochimic al contracției (fosforilarea lanțurilor ușoare de miozină) ca răspuns la diferitele substanțe vasoactive.

E. CONTROLUL FILTRĂRII GLOMERULARE

Reglarea procesului de ultrafiltrare la nivel glomerular se realizează prin intervenția substanțelor vasoactive existente în plasmă sau produse la nivel renal. Acțiunea acestor substanțe se manifestă cu predilecție la nivelul:

- arterelor interlobare;
- arterelor arcuate;
- arteriolelor aferente;
- arteriolelor eferente.

● **Mezangiul glomerular** reprezintă loc de acțiune, dar și de formare a unora din aceste substanțe, fiind dovedită existența la nivelul celulelor sale a benzilor de actomiozină ce se contractă sub influența agenților vasoactivi, angrenând șuntarea unor anse capilare și, secundar, modificări ale suprafeței efective de filtrare.

● **Celulele epiteliale glomerulare** prezintă și ele filamente de actină cu activitate contractilă și capacitatea de a varia numărul și mărimea porilor de filtrare.

● A fost demonstrată existența de **receptori hormonal** la nivel glomerular pentru:

- angiotensină;
- factor natriuretic atrial (FNA);
- dexametazonă;
- dopamină;
- endotelină;
- epinefrină și norepinefrină;
- factor de creștere epidermic;
- insulină;
- histamină;
- leucotriene (C4 și D4);
- factor activator plachetar;
- prostaglandine (PGI₂, PGE₂, PGA₂, PGF_{2α}, TXA₂);
- parathormon;
- serotonină;
- vasopresină.

● Din rândul acestora, **receptorii pentru AGT II** au importanță particulară; se găsesc predominant la nivelul mezangiului, dar și în celulele endoteliale glomerulare, podocite, celulele musculare netede ale arteriolelor. Numărul lor nu este constant, fiind influențat de:

- nivelul plasmatic cronic al reninei și AGT II (este invers proporțional cu numărul receptorilor);

- perfuzii cu angiotensină II:
 - cu durată de 15-30 minute - scad numărul receptorilor
 - cu durată de peste 36 ore - cresc numărul receptorilor
 - cu durată de 2-7 zile - scad numărul receptorilor
- administrarea de:
 - inhibitori de enzimă de conversie - crește densitatea receptorilor
 - aldosteron, PGE₂, dexametazon - scade densitatea receptorilor.

1. Substanțe vasoconstrictoare

După mecanismul de acțiune, se deosebesc două grupe:

● Substanțe care cresc afinitatea receptorului pentru GTP și o alfa-subunitate a proteinei ce leagă GTP, complexul format activând fosfolipaza C de la nivelul membranei:

- angiotensina II (AGT II);
- norepinefrina;
- factorul activator plachetar;
- endotelina;
- vasopresina.

Se produce hidroliza fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatului, rezultând două substanțe:

- **inozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃)**, a cărui creștere rapidă se însoțește de creșterea concentrației calciului liber în celulele musculare netede și mezangiale, prin creșterea influxului de calciu prin canalele voltaj dependente și receptor mediate;

- **1,2-diacilglicerol (DAG)**- contribuie la creșterea influxului de calciu prin deschiderea canalelor receptor mediate. Creșterea calciului intracelular și combinarea sa cu calmodulina activează contracția musculaturii netede și blochează efectul miorelaxant al caldesmonei, o altă proteină cu sediul la nivelul celulei musculare netede.

● Substanțe cu mecanism neelucidat de producere a vasoconstricției:

- leucotrienele C3 și C4;
- factorul de creștere epidermic.

Toate aceste substanțe au o acțiune secundară de creștere a prostaglandinelor vasodilatatoare, ceea ce le poate anula efectul vasoconstrictor; acest efect este obținut pe trei căi de acțiune:

- complexul calciu - calmodulină activează fosfolipaza A, care dezaçilează fosfolipidele membranare în acid arahidonic;
- creșterea producției de diacilglicerol și a concentrației de calciu activează proteinkinaza C membranară, care fosforilează lipocortina legată de membrană, dezinhibă activitatea fosforilazei A;
- creșterea concentrației de calciu activează direct fosfolipaza A.

Complementar substanțelor vasoconstrictoare directe enumerate, o serie de produși cunoscuți a avea acțiune vasodilatatoare renală pot exercita efect vasoconstrictor indirect prin modularea secreției de renină și AGT II (ex. PGE₂).

a. Angiotensina II (AGT II)

- În perfuzie intravenoasă produce:

- creșterea rezistenței preglomerulare și la nivelul arteriolei eferente, prin efect direct sau prin modificări intrinseci miogene ale tonusului vascular cu eliberare de endotelină;
- scăderea fluxului plasmatic renal;
- scăderea coeficientului de ultrafiltrare glomerulară, prin contracția celulelor mezan-giale cu scăderea suprafeței de filtrare sau prin scăderea conductivității hidraulice (aceas-ta nu modifică rata filtrării glomerulare per nefron, deoarece are loc și creșterea gradientu-lui de presiune hidrostatică la nivelul capilarului glomerular).

● Modificări ale producției și concentrației endogene de angiotensină din depleții cro-nice de sodiu, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic, constricție parțială de venă renală, produc creșteri permanente ale nivelului angiotensinei, cu variații importante ale RFG; administrarea de inhibitori competitivi ai angiotensinei sau ai enzimei de con-versie poate preveni acest efect, iar secreția concomitentă de prostaglandine vasodilata-toare (accentuată de administrarea de acid arahidonic) îi scade intensitatea; administrarea de inhibitori de ciclooxygenază accentuează scăderea coeficientului de filtrare sub acți-unea AGT II.

b. Norepinefrina (NE)

Administrarea intravenoasă are ca efect stimularea alfa-1 și beta receptorilor, deci:

- vasoconstricție sistemică și creșterea presiunii arteriale medii;
- vasoconstricția vaselor preglomerulare și a arteriolei eferente, cu scăderea fluxului plasmatic renal, a coeficientului de filtrare și menținerea constantă a RFG_N.

c. **Leucotrienele** sunt lipide de două tipuri - LTC₄ și LTD₄ - rezultate din transfor-marea acidului arahidonic sub acțiunea 5-lipoxigenazei, a glutatation S-alkiltransferazei și a glutamiltranspeptidazei.

● Activarea receptorilor lor specifici, situați la nivelul mezangiului și celulelor epite-liale, prin infuzie intravenoasă, are efect vasoconstrictor pe musculatura netedă, deter-minând:

- scăderea marcată a fluxului plasmatic renal și a ratei filtrării glomerulare; rol impor-tant în scăderea fluxului plasmatic renal în IRA produsă de endotoxine;
- creșterea rezistenței vasculare renale;
- scăderea volumului plasmatic și a debitului cardiac;
- creșterea hematocritului;
- LTC₄ stimulează proliferarea celulară la nivel glomerular.

Aceste efecte pot fi doar parțial contracarate de administrarea de saralazină (antago-nist al receptorilor AGT II), ceea ce demonstrează acțiunea directă a leucotrienelor asu-pra vascularizației renale.

d. Lipoxinele A și B

Derivați oxigenați, rezultați prin acțiunea 15-lipooxigenazei eliberate de PMN, au ca efecte:

- creșterea fluxului plasmatic renal;
- creșterea RFG_N realizată pe baza vasodilației preglomerulare, în condițiile lipsei de efect la nivel postglomerular;

- lipoxina A produce vasodilație la nivelul arteriolei aferente și scăderea coeficientului de filtrare prin stimularea concomitentă a eliberării locale de vasoconstrictori (endotelină).

e. Factorul activator plachetar (FAP)

Produs la nivelul trombocitelor, macrofagelor, leucocitelor și celulelor mezangiale, are ca efecte:

- scăderea fluxului plasmatic renal;
- scăderea ratei filtrării glomerulare renale, globale și per nefron;
- creșterea rezistenței pre și postglomerulare;
- scăderea coeficientului de ultrafiltrare

- rol important în procesele inflamatorii la nivel glomerular.

Toate acestea pot fi blocate prin administrarea de indometacin (posibil rol al ciclooxigenazei în stimularea producției de FAP) și prin eliberarea locală de PGE_2 și PGI_2 .

f. Factorul de creștere epidermic

Eliberat de trombocite în cursul proceselor inflamatorii glomerulare, dar și de alte celule la nivel renal, are ca acțiuni:

- stimularea proliferării celulelor mezangiale în injurii glomerulare;
- creșterea rezistenței pre și post glomerulare;
- scăderea fluxului plasmatic renal;
- scăderea RFGN, acțiuni realizate prin contracția celulelor mezangiale și arteriole.

g. Endotelina

Peptidă eliberată din celulele endoteliale ale aortei ca răspuns la întinderea vasului, având potență vasoconstrictoare mai mare decât a AGT II; sediul de producere la nivel renal și mecanismul de acțiune sunt încă necunoscute; are ca efecte:

- vasoconstricție pre și postglomerulară, predominant pe arteriola aferentă;
- scăderea FPR;
- scăderea RFGN;
- la doze mari stimulează producția de renină;
- implicată în autoreglarea tonusului vascular.

h. Hormonul antidiuretic (ADH)

Nonapeptid neurohipofizar, având receptori specifici V la nivelul celulelor mezangiale, realizează controlul transportului apei la nivelul tubilor colector, dar are și efect asupra ultrafiltrării glomerulare prin scăderea marcată a coeficientului de ultrafiltrare, fără modificări în RFG sau a FPR; acest efect este independent de AGT II sau prostaglandine, fiind produs prin acțiune vasoconstrictoare directă.

2. Substanțe vasodilatatoare

a. Histamina

● Vasodilatator potent la nivelul circulației renale, are ca acțiuni:

- creșterea FPR, fără modificarea semnificativă a RFG;
- scăderea presiunii pre și post glomerulare, cu creșterea gradientului de presiune (datorită reducerii mai accentuate a presiunii preglomerulare).

● Mecanismul de acțiune al histaminei implică stimularea receptorilor H_1 și H_2 , cu:

- activarea adenilatciclazei și guanilatciclazei, determinând creșterea AMPc și GMPc;
- eliberarea unui factor relaxant de la nivelul endoteliului vascular;
- stimularea secreției locale de renină și AGT II prin creșterea AMPc, determinând scăderea coeficientului de ultrafiltrare.

b. Prostaglandinele E_1 , E_2 , I_2

● Vasodilatatoare renale: cresc fluxul plasmatic renal fără creșterea RFG (lipsa de creștere a RFG se datorește scăderii coeficientului de ultrafiltrare).

● Mecanismul este reprezentat de creșterea activității adenilatciclazei în glomerul și celulele mezangiale, prin acțiunea ciclooxigenazei asupra acidului arahidonic eliberat din fosfolipidele membranare sub acțiunea fosfolipazei A_2 ; o serie de hormoni ce influențează activitatea fosfolipazei A_2 pot produce modificări ale secreției de prostaglandine.

● Ca și în cazul histaminei, stimularea producției locale de renină și AGT II, prin AMPc, reduce acțiunea vasodilatatoare primară.

c. Bradikina

Vasodilatația la nivelul arteriolelor aferente și eferente este însoțită de creșterea FPR fără creștere semnificativă a RFG, ca urmare a scăderii coeficientului de ultrafiltrare (prin producție locală de AGT II).

- stimulează producția de prostaglandine, fără a modifica AMPc sau GMPc;
- stimulează direct sinteza locală de renină, independent de efectul asupra producției prostaglandinelor.

d. Acetilcolina (Ach)

Are ca efecte:

- scăderea presiunii pre și postglomerulare prin acțiune pe arterele interlobare, arteriolele aferente și eferente, determinând creșterea FPR fără creșterea importantă a RFG datorită scăderii coeficientului de ultrafiltrare (producție locală de AGT II);
- stimularea producției locale de renină prin eliberarea unui factor vasodilatator endotelial.

e. Glucocorticoizii

● Au ca efect, în administrare cronică, creșterea FPR și a RFG, precum și creșterea filtrării glomerulare per nefron, prin vasodilatație pre și postglomerulară - mecanism necunoscut

f. Adenozin monofosfatul ciclic (AMPc)

Efectul său vasodilatator direct este contracarat de efectul secundar de stimulare a producției locale de AGT II și renină.

g. Factorul relaxant derivat din endoteliu (EDRF)

Eliberat din arterele și venele sistemice, mai ales din endoteliul arterei renale, sub acțiunea histaminei, bradikininei, acetilcolinei, are ca efect inhibarea eliberării reninei și vasodilatație renală.

h. Alți hormoni și substanțe vasoactive

(1) Factorul natriuretic atrial (FNA)

● Secretat la nivel atrial în condițiile creșterii volumului sanguin, prin stimularea receptorilor de întindere, este un polipeptid care are ca efect vasodilatația preglomerulară însoțită de constricție postglomerulară, cu creșterea fluxului sanguin renal fără modificarea fluxului glomerular.

● **Mecanismul** de realizare a acestui efect, unic în cadrul grupului de polipeptide, este reprezentat de creșterea GMPc la nivel glomerular, prin acțiunea asupra receptorilor pentru FNA existenți la nivel glomerular.

(2) Parathormonul (PTH)

Are acțiune de stimulare a producerii de AMPc, cu creștere atât a secreției de AGT II, cât și a celei de PG; rezultatul este o scădere a filtratului glomerular per nefron și a coeficientului de ultrafiltrare, fără modificarea FPR, a presiunii pre și postglomerulare.

(3) Radicalii de oxigen

Secretați de PMN în cadrul răspunsului inflamator la injuriile glomerulare, au ca efect la nivel renal activarea fosfolipazei A₂.

IV. TRANSPORTUL TUBULAR RENAL: REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA

1. **Transportul tubular renal maxim (T_m)** reprezintă cantitatea maximă dintr-un anumit solvit ce poate fi transportată transtubular (reabsorbită sau secretată) pe minut la nivelul tubilor renali.

2. Rata maximă a reabsorbției este denumită **capacitate reabsorbtivă tubulară maximă (Tr)**; substanțele care sunt caracterizate prin Tr sunt: ionul fosfat, ionul sulfat, glucoza și alte monozaharide, numeroși aminoacizi, acidul uric, albumina.

3. Rata maximă a secreției se numește **capacitate secretorie tubulară maximă (Ts)**, fiind caracteristică pentru: penicilină, anumite diuretice, salicilați, PAH, vitamina B₁.

Pentru solviți nu poate fi definită o limită superioară de transport transtubular, neavând, deci, Tm: ionul de sodiu, ionul potasiu.

4. **Concentrația „prag”** reprezintă concentrația plasmatică la care solvitul începe să apară în urină și este o caracteristică a substanței respective.

5. **Rata de excreție și încărcătura de filtrare**

a. **Încărcătura de filtrare** reprezintă cantitatea de substanță admisă la nivel tubular prin filtrare glomerulară în unitatea de timp și este matematic egală cu produsul între RFG și concentrația plasmatică a substanței respective ($RFG \times P_x$, în mg/min).

b. **Rata de excreție** este cantitatea de substanță ce apare în urină în unitatea de timp, fiind matematic egală cu produsul între rata fluxului urinar și concentrația urinară a substanței ($V \times U_x$, în mg/min).

● Dacă rata de excreție depășește încărcătura de filtrare, aceasta înseamnă că are loc **secreția tubulară netă** a substanței respective.

Secreția poate fi exprimată astfel:

$$U \times V > C_{in} \times P_x \text{ sau } C_x > C_{in}$$

● Dacă încărcătura de filtrare depășește rata de excreție, aceasta înseamnă că are loc **reabsorbția netă** a substanței respective, exprimată astfel:

$$C_{in} \times P_x > U_x \times V \text{ sau } C_x < C_{in}$$

c. **Calculul Tm**

Tm este reprezentat de diferența dintre încărcătura de filtrare și rata de excreție.

Tr și Ts pot fi exprimate astfel:

$$Tr = (C_{in} \times P_x) - (U_x \times V) \text{ (în mg/min)}$$

$$Ts = (U_x \times V) - (C_{in} \times P_x) \text{ (în mg/min)}$$

6. **Transportul renal al solviților și al apei**

Tubii proximali reabsorb în procent de 75-80% ionii de sodiu, clor, carbonat acid și apa filtrate glomerular, precum și totalitatea ionilor de potasiu, fosfați, aminoacizii filtrați.

Glucoza este aproape complet reabsorbită la nivelul tubilor proximali, apărând în urină doar atunci când este depășit „pragul” renal.

Reabsorbția apei la acest nivel este un proces pasiv, cea a solviților se poate face pasiv sau cu consum energetic, deplasarea lor generând un gradient osmotic ce duce la reabsorbția pasivă a apei (osmoză).

V. CONCENTRAREA ȘI DILUȚIA RENALĂ A URINEI

A. CONSIDERAȚII FUNCȚIONALE

Rinichiul are capacitatea de a ajusta compoziția urinei eliminate în funcție de necesitățile zilnice ale organismului, menținând constantă osmolaritatea fluidelor sale. Dacă este necesară conservarea apei, rinichiul excretă urină cu o înaltă concentrație; valoarea osmotică poate fi redusă în cazul necesității eliminării unui exces lichidian.

1. **Principalul regulator al compoziției urinare este ADH-ul.** În absența sa, rinichiul secretă o mare cantitate de urină diluată; prezența ADH în cantitate crescută determină eliminarea de volume mici de urină concentrată.

2. Componentele sistemului de concentrare-diluție (sistemul de multiplicare în contracurent al nefronului):

- ansa Henle descendentă (AHD);
- segmentele ansei Henle ascendente (AHA);
- interstițiul medularei;
- tubul contort distal (TCD);
- tubul colector (TC);
- vasa recta;
- elementele vasculare ale nefronilor juxtamedulari.

3. Mecanismele de diluție și concentrare

În timp ce absența ADH-ului determină eliminarea unei urini diluate, prezența sa duce la creșterea concentrației urinei formate, prin funcționarea mecanismelor de multiplicare în contracurent (ansa Henle și tubul colector) și schimb în contracurent (vasa recta).

Chiar și fără intervenția ADH-ului, osmolaritatea fluidelor la nivelul ansei Henle, vasa recta și al interstițiului medularei crește progresiv dinspre joncțiunea corticomedulară către papile.

● **Procesele fundamentale** implicate în modularea concentrației urinei sunt:

- permeabilitatea variabilă a nefronului la reabsorbția pasivă a apei în sensul gradientului osmotic și a ureei în sensul gradientului de concentrație;

- reabsorbția pasivă a NaCl la nivelul porțiunii înguste a AHA;

- reabsorbția activă a Cl^- și pasivă a Na^+ la nivelul porțiunii groase a AHA.

● **Formarea unei urini hiperosmolare** implică următoarele etape:

- interstițiul medularei devine hiperosmolar prin reabsorbția de NaCl și uree;

- urina ce pătrunde în tubii colectori medulari tinde către echilibru osmolar cu interstițiul, rezultând excreția unor mici volume de urină concentrată în prezența ADH-ului.

● **Permeabilitatea la apă a ductului colector** determină osmolaritatea urinară finală.

● **Ansa vasculară** - vasa recta - previne pierderea „suportului” hipertonicității la nivelul interstițiului medular.

4. Mecanisme de concentrare și diluție renală

Rinichiul este format din două populații de nefroni: nefroni cu anse scurte, cu origine în glomerulii superficiali și nefroni cu anse lungi, cu origine în glomerulii juxtamedulari, ambele grupuri având formă de „U” sau de „clamă de păr”.

● **Nefronii cu anse scurte** au anse Henle ce se întorc la limita dintre medulara internă și medulara externă și constau dintr-o ramură descendentă subțire și o ramură ascendentă groasă.

● **Nefronii cu anse lungi** se extind în medulara internă și constau dintr-o ramură ascendentă subțire, o ramură descendentă subțire și o ramură ascendentă groasă. Indiferent de tipul de ansă, numai ramurile ascendente groase se găsesc în medulara externă.

● **Medulara** primește sânge prin vasa recta, care sunt aranjate de asemenea în „U” sau „clamă de păr”.

● **Ductul colector** este ultima structură implicată în mecanismele de concentrare și diluție. În corticală, TCD converg pentru a forma ductul colector cortical, care coboară prin corticală și medulara externă, iar în medulara internă converg și formează ductele Bellini, care se deschid în pelvisul renal la nivelul papilei.

B. MULTIPLICAREA ÎN CONTRACURRENT

1. Reprezintă mecanismul esențial de concentrare al urinii. Fluidul izoosmotic intră în ramura descendentă subțire și este concentrat pe măsură ce străbate ansa Henle. Dincolo de ansa Henle, este diluat, devenind hipoton față de plasmă.

Aranjamentul în „U” al fluxului permite ca gradiente mici de osmolaritate generate la vârful U-ului să fie multiplicare către polul inferior al U-ului, cu obținerea unor valori foarte mari la baza U-ului.

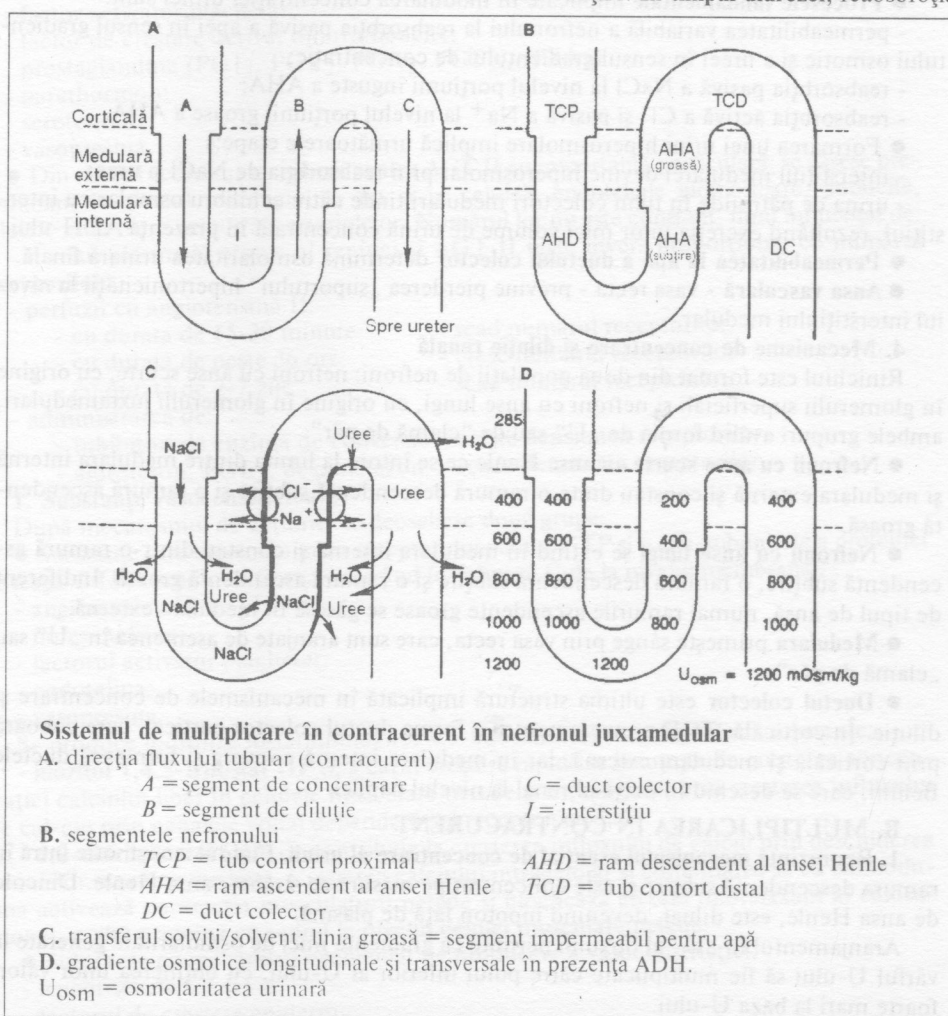
2. Tubul în formă de „U” are următoarele **proprietăți** care îi permit menținerea contracurentului multiplicator:

- ramura descendentă este permeabilă pentru apă, dar impermeabilă pentru Na;
- ramura ascendentă este permeabilă pentru Na, dar impermeabilă pentru apă;
- ramura ascendentă conține un mecanism activ de transport care permite pomparea NaCl în afara lumenului;
- trecerea NaCl în ramura ascendentă atrage apa prin osmoză, dar această ramură ascendentă este impermeabilă la apă.

3. Medulara externă

La nivelul medularei externe, fenomenele se produc în maniera descrisă mai sus, segmentele nefronice conținând mecanismele de transport activ descrise. La nivelul ramurii ascendente groase, reabsorbția activă de NaCl se produce prin cotransport $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ la nivelul membranei apicale și prin Na/K-ATP-ază la nivelul membranei bazale.

Deoarece ramura ascendentă groasă este impermeabilă la apă, reabsorbția NaCl produce hipertonia interstițiului medular și diluția fluidului luminal. **În timpul antidiurezei**, hipertonia interstițiului medular va atrage apa în afara ramurii impermeabile la sodiu, concentrând astfel lichidul din ramura ascendentă subțire. **În timpul diurezei**, reabsorbția



NaCl din lumenul ramurii ascendente groase va genera un fluid tubular relativ diluat față de plasmă; în absența hormonului antidiuretic (ADH), acest fluid tubular va fi excretat ca urină diluată.

4. Medulara internă

Ramura descendentă subțire are proprietăți similare cu cea din medulara externă (permeabilă pentru apă, impermeabilă pentru Na). Ramurile ascendente groase sunt înlocuite prin ramuri ascendente subțiri, care sunt impermeabile pentru apă, permeabile pentru Na și moderat permeabile pentru uree. Efectul unic la o singură trecere prin medulara internă este diferit de cel la trecerea prin medulara externă. În loc de reabsorbție activă a NaCl, la nivelul ramurii ascendente subțiri se reabsoarbe pasiv NaCl datorită gradientului pentru NaCl și uree dintre lumen și interstițiul medular. Astfel se produce diluarea lichidului luminal pe măsura ascensionării prin medulara externă.

5. Există două **consecințe** importante ale procesului:

- la echilibru, în prezența ADH-ului, între jonțiunea corticomedulară (300 mOsm/kg) și papila renală (1200 mOsm/kg) se creează un gradient de 900 mOsm/kg;
- la orice nivel dat al medularei, cu excepția AHA, osmolaritatea este aceeași pentru toate fluidele implicate.

6. Ansa Henle

AHD este segmentul nefronului în care are loc concentrarea. Prezintă următoarele **caracteristici**:

- permeabilitate înaltă pentru apă; excesul de apă este eliminat din tub, determinând creșterea concentrației fluidului ce părăsește acest ram, mult peste nivelul celui din AHA;
- permeabilitate scăzută pentru NaCl și uree; solvitul prezent cu precădere este NaCl, cu cantități mici de uree;

- osmolaritatea fluidului conținut se apropie de cea a interstițiului medular adiacent (osmolaritatea interstițiului este menținută de transportul NaCl în această direcție).

AHA, cu cele două porțiuni ale sale, constituie segmentul responsabil de diluția urinei. Este impermeabilă la apă și permeabilă la NaCl; porțiunea subțire este permeabilă la uree:

- în trecerea fluidului de-a lungul segmentului subțire, NaCl difuzează în sensul gradientului său osmolar spre lichidul interstițial; aceasta crește osmolaritatea interstițială, făcând fluidul tubular hipoosmotic față de interstițiu;

- porțiunea groasă a ansei Henle transportă activ Cl^- către interstițiu, Na^+ urmând și el această cale prin gradient de sarcină electrică; acesta este cel mai important proces din cadrul mecanismului de multiplicare în contracurent;

- transportul activ și pasiv al NaCl către interstițiu determină un gradient osmotic orizontal de 200 mOsm/kg între fluidul din AHA și cel din AHD și interstițiu. Rămâne un volum redus de fluid hipoton, bogat în uree, care trece în tubul contort distal și apoi în tubii colectori corticali și medulari;

- fluidul luminal devine diluat datorită pierderii net superioare de NaCl față de câștigul de uree prin procesul de difuziune.

7. Procese la nivel interstițial

Fluidul interstițial este concentrat în NaCl și uree:

- pe măsură ce tubii colectori coboară în medulara internă, ei devin înalt permeabili pentru uree (mai ales în prezența ADH), ceea ce permite deplasarea ureei spre interstițiu în sensul gradientului său de concentrație;

- creșterea osmolarității medulare determină ieșirea apei din lumenul tubilor adiacenți (ductele colectoare terminale și AHD).

Reabsorbția apei are loc în ultimul segment al TCD și la nivelul tubilor colectori din medulara externă și corticală.

La nivelul medularei interne are loc **reabsorbția apei și a ureei**:

- există transport de uree spre AHA la o rată inferioară efluxului de NaCl;
- recircularea medulară a ureei, împreună cu procesele în contracurent, determină

acumularea importantă de uree la nivelul medulei; aceasta permite atragerea osmotică a apei din lumenul tubular, cu concentrarea NaCl în fluidul interstițial.

8. Tubul contort distal (TCD)

La acest nivel se manifestă acțiunea ADH-ului:

- în **absența ADH** fluidul care părăsește tubul distal rămâne hipoton; concentrația fluidului rezultat poate fi realizată datorită reabsorbției apei, proces ce nu necesită prezența ADH.
- în **prezența ADH** fluidul hipoton ce pătrunde în tubi este adus la izoosmolaritate până ce ajunge la nivelul tubului colector; procesul se datorează efectului ADH de creștere a permeabilității pentru apă a celulelor din TCD și TC;
- filtratul glomerular, fluidul interstițial cortical și fluidul care părăsește tubul contort distal, în prezența ADH, sunt izoosmolare (300 mOsm/kg).

9. Tubul colector (TC)

Tubii colectori corticali și cei de la nivelul medulei externe sunt relativ impermeabili pentru apă, uree, NaCl;

- impermeabilitatea pentru apă se manifestă în absența ADH-ului;
- impermeabilitatea relativă pentru NaCl permite concentrațiilor înalte de NaCl interstițial să acționeze ca gradient osmotic efectiv între lumenul tubular și interstițiu (absorbția Na^+ și Cl^- are loc indiferent de prezența ADH-ului);
- când este necesară eliminarea unei urini concentrate, tubii colectori sunt permeabilizați pentru apă, făcându-se posibilă echilibrarea între fluidul hipoton care rezultă din TCD și hiperosmolaritatea interstițiului medular; fluidul care părăsește TC are osmolaritate crescută (urină hipertonă);
- dacă ductul colector este impermeabil pentru apă (în lipsa ADH) fluidul pătrunde în TC și îl părăsește hipoton.

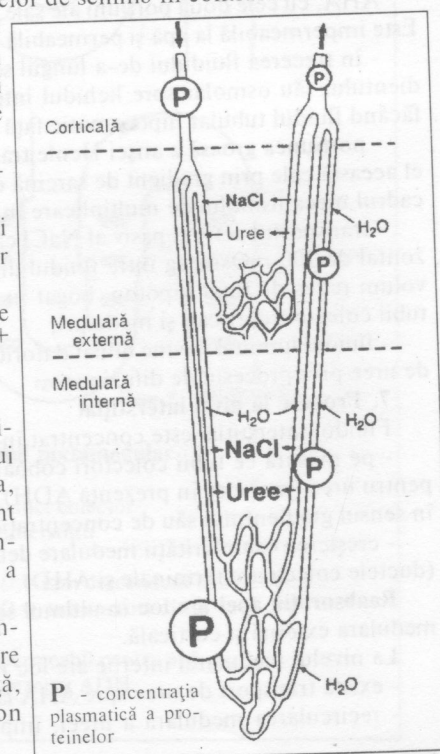
C. SCHIMBUL ÎN CONTRACURRENT

1. **Vasa recta** funcționează ca **sediu** al proceselor de schimb în contracurent:

- sunt **derivate** din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari și **funcționează** în sensul menținerii hiperosmolarității interstițiului medular; vasa recta sunt juxtapuse cu ansele Henle;
- sunt **permeabile** pentru electroliți și apă, atingând echilibru osmotic cu interstițiu medular;
- prin intermediul lor este redată circulației sistemice NaCl reabsorbită la nivelul anselor Henle și al tubilor colectori;
- fluxul sanguin lent din vasa recta contribuie la menținerea unor concentrații crescute de Na^+ și uree la nivelul interstițiului;

Schimbările în contracurent au loc astfel:

- Na^+ , Cl^- și ureea reabsorbite pasiv la nivelul AHA difuzează prin intermediul fluidului interstițial în ramura descendentă a vasa recta, fiind returnate interstițiului prin ramul ascendent al vasa recta; recircularea acestor electroliți contribuie la asigurarea osmolarității crescute a interstițiului medular; (vezi figura alăturată)
- apa difuzează de la nivelul ramurii descendente a vasa recta, prin interstițiu medular, către ramura ascendentă a acestora; în consecință, cortexul renal primește sânge doar ușor hiperton în comparație cu plasma.



- Vasa recta au configurație în U, ca și ansele Henle. Coborând prin vasa recta descendente în medulara hipertona, sângele arterial trebuie să intre într-un echilibru osmotic cu interstițiul medular. Deoarece vasa recta sunt permeabile pentru apă, Na și uree, echilibrul osmotic se obține printr-o combinație de reabsorbție de apă și secreție de solviți. Acest proces are loc în sens invers în vasa recta venoase sau ascendente. Acest proces poartă numele de „**schimb în contracurent**“ (= schimbul de apă și solviți între vasa recta ascendente și descendente).

- Schimbul în contracurent are rol esențial în concentrarea urinei. Capacitatea de concentrare depinde de generarea unei **medulare hipertone prin contracurentul multiplicator**. Vasa recta descendente reabsorb solviți pe măsură ce intră în echilibru cu interstițiul medular. Dacă solviții sunt atrași din medulară de către vasa recta, ei vor fi extrași din interstițiu.

- De obicei, sângele care iese din vasa recta ascendente are o **osmolaritate de 325 mOsm**.

- Toate stările care **scad fluxul sanguin medular (depleția de volum)** cresc eficiența schimbului în contracurent printr-un interval mai mare în care sângele trece prin vasa recta ascendentă și ajunge la echilibru osmotic; astfel, capacitatea de concentrare este îmbunătățită.

- În condițiile **creșterii fluxului sanguin medular** (diureză osmotică, polidipsie psiho-genă) scade schimbul în contracurent și astfel scade capacitatea de concentrare.

2. Rolul ductului colector (DC)

La nivelul DC se produce **excreția de apă**. DC rezultă din convergența mai multor TCD. Fluidul care intră în DC este relativ diluat față de plasmă. DC este impermeabil la apă în lipsa ADH, dar devine foarte permeabil în prezența ADH.

În stările cu **depleție de apă**, osmolaritatea plasmiei crește. O creștere de 2 mOsm este sesizată de osmoreceptori și duce la secreția de vasopresină. **Vasopresina** se leagă de receptorii V2 din membrana bazolaterală a celulelor principale din ductele colectoare, stimulează adenilatciclaza cu producere de cAMP, activează proteinkinaza A și, în final, deschide canalele de apă în membrana apicală. Permeabilitatea DC pentru apă și reabsorbția de apă din DC cresc până când fluidul luminal atinge echilibrul osmotic cu interstițiul medular hipertonic. Apa reabsorbită se întoarce în circulația sistemică prin vasa recta ascendente.

3. Rolul ureei

Mecanismul pasiv necesită o concentrație a ureei în interstițiul medulare interne mai mare decât concentrația ureei din lumenul ramurii ascendente subțiri. Dacă această concentrație este mai mică, atunci gradientul chimic necesar reabsorbției pasive a NaCl nu apare și capacitatea de concentrare este redusă. Dieta hipoproteică nu scade capacitatea de a concentra maximal urina.

- Rinichiul are câteva căi de **reciclare a ureei** pentru menținerea unor concentrații crescute de uree în interstițiul medulare interne. Principala cale implică **ramura ascendentă subțire și DC terminal din medulara internă**: ureea secretată în ramura ascendentă subțire este transportată distal pe măsură ce fluidul luminal se mișcă de-a lungul nefronului. Nefronul situat distal de ramura ascendentă subțire este impermeabil la uree, cu excepția DC terminal din medulara internă; astfel, ureea secretată din interstițiu în ramura ascendentă este reciclată în interstițiu prin reabsorbția din DC terminal.

- Dacă ureea nu poate fi concentrată în lumenul DC, este necesară excreția unor cantități mai mari de apă. Concentrația crescută interstițială de uree poate să **echilibreze osmotic ureea din DC**; în caz contrar, concentrația NaCl ar trebui să fie mult mai mare. Aceasta ar necesita o creștere a reabsorbției NaCl din ramura ascendentă groasă cu creștere asociată a consumului de ATP.

D. DILUȚIA URINEI

1. Are aceleași **sedii** ca și concentrarea urinei. În stările cu exces de apă, osmoreceptorii sesizează o reducere a osmolarității plasmatice cu oprirea secreției de ADH. În absența

ADH, DC devin impermeabile la apă. Ramura ascendentă groasă a ansei Henle reabsoarbe destul NaCl pentru a dilua fluidul luminal, chiar în absența ADH. Lichidul ajuns în TCD are o osmolaritate de 50 mOsm. În absența ADH, acest fluid diluat traversează DC și este excretat ca urină.

2. Alt mecanism de diluție urinară este **întreruperea reciclării ureei prin lipsa ADH**. Acest hormon crește cu 400 % transportul ureei în DC terminal din medulara internă. În absența ADH, reabsorbția ureei este mult redusă. Lipsa reciclării ureei scade osmolaritatea medulei interne, ceea ce va duce la excreția unei urini diluate.

3. DC terminal din medulara internă are o mică permeabilitate pentru apă și în absența ADH; aceasta permite o oarecare reabsorbție de apă în medulara internă profundă, ceea ce diluează medulara internă și duce la excreția unei urini diluate.

E. OSMOLIȚI OSMOPROTECTORI

Osmolaritatea urinei și a medulei interne prezintă variații largi în funcție de aportul de apă. După o perioadă prelungită de deprivare de apă, osmolaritatea medulei interne crește, cu producerea unei urini concentrate. Osmolaritatea urinei și a medulei interne scad rapid dacă perioada de deprivare de apă este urmată de o ingestie crescută de apă.

1. Mecanisme

a. Celulele medulei interne acumulează unele componente active osmotice (osmoliți), care se regăsesc în urină și intestin (NaCl și uree).

b. Celulele medulei interne acumulează osmoliți nonperturbatori (substanțe osmotice active, dar care să nu perturbe funcția proteinelor): sorbitol, gliceril-fosforil-colina, betaina, inozitol și taurină. Acești **osmoliți organici** se împart în două clase:

(1) **osmoliți compatibili** (sorbitol, inozitol) - nu au efect pe funcția proteinelor și se acumulează intracelular până la echilibrul osmotic cu NaCl extracelular;

(2) **osmoliți contraactivi** (gliceril-fosforil-colina, betaină, taurină) - au funcție osmotică activă și efect stabilizant pe funcția proteinelor. Contracarează efectul destabilizant al ureei pe funcția proteică atunci când se acumulează intracelular la o rație de 1 mol de osmolit contraactiv la 2 moli de uree.

2. **Osmoliți organici** răspund la ingestia acută intermitentă de apă dintre perioadele de deprivare de apă. În perioadele cuprinse între ingestii de apă, celulele medulei interne conțin o concentrație crescută de osmoliți organici pentru a menține osmolaritatea extracelulară. Când se ingeră apă, aceste celule transportă rapid osmoliții organici în urină prin creșterea permeabilității pentru ei, scăzând astfel osmolaritatea intracelulară.

VI. ECHILIBRUL ACIDOBAZIC (EAB)

A. TRANSPORTUL IONILOR DE HIDROGEN ȘI BICARBONAT LA NIVEL RENAL

1. Generalități

Pentru a menține echilibrul acido-bazic, rinichiul trebuie să excrete acizi într-un ritm egal cu rata lor de producție, care este de 0,3-1 mEq/kg/zi. În anumite cazuri (vărsături), rinichiul este pus în fața unei încărcături alcaline pe care trebuie să o excrete.

Reglarea renală a EAB se datorează unor **particularități**:

- tubii renali posedă mecanisme de transport ale H^+ și HCO_3^- ;

- rinichiul sintetizează substanțe tampon;

- rata de secreție a H^+ și HCO_3^- și de sinteză a substanțelor tampon sunt dependente de reglarea EAB la nivelul întregului organism.

Menținerea pH-ului extracelular la 7,4 depinde de capacitatea sistemelor tampon de a accepta H^+ când se produc și de a elibera H^+ când se consumă.

Necesarul total de baze tampon poate fi determinat prin evaluarea sistemului HCO_3^-/PCO_2 , care reprezintă **sistemul tampon intracelular major**.

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / [CO_2]$$

$[CO_2] = \text{coeficient de solubilitate} \times PCO_2 = 0,03 \times PCO_2$, deci

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / 0,03 PCO_2$$

Menținerea constantă a pH-ului depinde de o **rație constantă** a concentrației celor două componente ale sistemului tampon:

- dacă raportul crește (dacă bicarbonatul crește sau PCO_2 scade), pH-ul crește = **alcaloză**.
- dacă raportul scade (bicarbonatul scade sau PCO_2 crește), pH-ul scade = **acidoză**.

Reglarea HCO_3^- este o funcție principal renală, iar reglarea PCO_2 este o funcție respiratorie.

Reglarea concentrației de bicarbonat de către rinichi are două componente principale:

- **absorbția bicarbonatului** - datorită RFG crescute și a concentrației relativ crescute a bicarbonatului plasmatic (24 mEq/l), cantități crescute de HCO_3^- sunt filtrate. Absorbția bicarbonatului nu adaugă HCO_3^- sângelui, dar previne pierderea HCO_3^- filtrat în urină.

- **excreția H^+** - în condiții de aport normal, zilnic sunt generați 40-80 mM de H^+ (în principal acid sulfuric prin metabolismul aminoacizilor care conțin sulf). Tamponarea H^+ consumă bicarbonat. Rinichii trebuie să excrete acești ioni de H^+ pentru a regenera depozitul de bicarbonat (generare de bicarbonat „nou”).

Excreția netă de acizi (ENA) de către rinichi poate fi calculată după formula:

$$ENA = U_{NH_4} \times V + U_{AT} \times V - U_{HCO_3} \times V, \text{ unde}$$

NH_4 = amoniu și AT = aciditate titrabilă.

2. Mecanismele de transport ale HCO_3^-

a. **Glomerulul** participă în EAB prin filtrarea de HCO_3^- într-o cantitate egală cu produsul dintre HCO_3^- plasmatic și RFG (aproximativ 4000 mEq/zi). Filtrarea glomerulară nu contribuie la excreția de acizi, dar contribuie la secreția de substanțe alcaline; astfel, în alcaloza metabolică crește cantitatea de bicarbonat filtrată, ceea ce reprezintă un mecanism important de corecție a alcalozei. În corecția unei acidoze, filtrarea glomerulară nu are nici un rol.

b. **Tubii proximali** reabsorb circa 80-90% din bicarbonatul filtrat; în plus, la acest nivel, majoritatea fosfatului (un tampon important) este titrată în forma sa acidă și majoritatea amoniului este sintetizată la acest nivel.

Absorbția bicarbonatului este mediată de secreția H^+ la nivelul membranei apicale; secreția este activă, efectuându-se prin 2 **mecanisme**:

- **antitransportor Na^+/H^+** care utilizează gradientul Na intracelular pentru secreția H^+ în afara celulei; procesul este considerat secundar activ, în sensul că o ATP-ază Na-K cuplată cu ATP scade concentrația Na intracelular, permițând secreția H^+ . Antitransportorul Na^+/H^+ este inhibat de amilorid.

- **pompa apicală de H^+ (H^+ ATP-aza)** mediază absorbția a 1/3 din bicarbonatul filtrat.

Ambele pompe determină creșterea bazelor în celulă, care ies prin membrana bazolaterală prin canalele pentru OH^- sau HCO_3^- , proces mediat de cotransportorul $Na/HCO_3/CO_2$.

Anhidraza carbonică (AC), prezentă în citoplasma celulelor proximale, pe membrana apicală și bazolaterală, are următoarele **funcții**:

- AC din membrana apicală permite ca ionii de H^+ secretați să reacționeze cu HCO_3^- și să formeze H_2CO_3 , apoi $CO_2 + H_2O$; acestea tamponează ionii de H^+ și permit continuarea secreției de H^+ .

- OH^- generați în celule reacționează cu CO_2 cu formarea de HCO_3^- și carbonat care ies în afara celulei prin membrana bazolaterală, reacție catalizată de AC din citoplasmă sau membrana bazolaterală.

c. **Ramura ascendentă groasă a ansei Henle** reabsoarbe HCO_3^- în paralel cu apa; mecanismele de absorbție sunt similare cu cele din tubul proximal; absorbția bicarbonatului

este accelerată de AC. Secreția H^+ la nivelul membranei apicale este mediată de anti-transportorul Na^+/H^+ . La nivelul membranei bazolaterale există cotransportorul $Na/HCO_3/CO_2$, care mediază efluxul de baze.

d. Ductul colector este implicat în procesele de acidifiere renală:

(1) ductul colector cortical poate secreta fie H^+ , fie HCO_3^- , în funcție de statusul acidobazic al organismului; aceste funcții sunt mediate de 2 tipuri de celule intercalate: tipul A (celule secretorii de acizi) și tipul B (celule secretorii de baze), ambele foarte bogate în AC:

● **celulele A** posedă în membrana apicală o pompă de H^+ care este responsabilă de transportul H^+ (pompă inhibată de N-etilmaleimidă și bafilomicină-A); aceste celule conțin și o pompă apicală H^+/K^+ , care devine activă numai în deficiențele cronice de K, producând secreție de H^+ și absorbție de K^+ . Bazele generate intracelular ies prin membrana bazolaterală, prin schimb Cl^-/HCO_3^- .

● **celulele B** sunt imaginea în oglindă a celulelor A; posedă o pompă de H^+ în membrana bazolaterală care mediază ieșirea activă a H^+ și, uneori, și o pompă H^+/K^+ . Bazele ies prin membrana apicală prin schimb Cl^-/HCO_3^- .

(2) ductul colector medular posedă numai mecanisme de secreție a H^+ .

3. Excreția H^+ - se face prin două mecanisme:

- titrarea sistemelor tampon luminale nebicarbonatate;
- sinteza renală și excreția ionilor de amoniu.

Aciditatea titrabilă - este cantitatea de NaOH concentrație 1N (în moli) necesară pentru a aduce pH-ul urinar la 7.4.

Legarea H^+ secretați de anionii tampon nebicarbonați filtrați duce la formarea și excreția acidității titrabile (AT). Capacitatea de a tampona H^+ depinde de constanta de disociere (pK) și cantitatea de tampon disponibil.

În condiții normale, doar sistemul fosfaților $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ este prezent în cantitate suficientă pentru a acționa ca un acceptor intratubular de H^+ . Sistemul tampon al fosfaților are pK 6,8 și este excretat la o rată zilnică de circa 50 mM. Capacitatea sa tampon este complet utilizată doar la un pH intratubular foarte scăzut.

4. Sinteza și transportul amoniacului

Amoniacul (NH_3) este sintetizat în **tubul proximal** din glutamină; glutamina este transportată activ din spațiul luminal și peritubular în celulele proximale. În mitocondrii este metabolizată succesiv în glutamat și alfa-cetoglutarat, cu producerea a 2 molecule de amoniac. Alfa-cetoglutaratul, în ciclul acizilor tricarboxilici, este ulterior metabolizat în CO_2 și apă sau utilizat pentru gluconeogeneză.

NH_3 sintetizat în tubii proximali este **transportat** în lumen prin **2 mecanisme**:

● difuziune prin membrana apicală sau bazolaterală (ambele au permeabilitate egală pentru NH_3). pH-ul luminal scăzut determină transformarea NH_3 în NH_4^+ , cu scăderea concentrației NH_3 , ceea ce permite continuarea difuziunii NH_3 .

● NH_4^+ poate fi transportat prin antitransportorul Na^+/H^+ , localizat predominant în membrana apicală, ceea ce duce la secreție predominant luminală.

NH_4^+ produs la nivel proximal este **reabsorbit** la nivelul ramurii ascendente groase a ansei Henle, prin **3 mecanisme**

- transport pasiv paracelular, favorizat de pozitivitatea lumenului;
- prin intermediul cotransportorului $Na^+/K^+/2Cl^-$ (sensibil la furosemid);
- prin canalele de K din membrana apicală.

Mecanismul ieșirii NH_4^+ din celulă prin membrana bazolaterală (incomplet cunoscut) determină adiția de cantități crescute de NH_3/NH_4^+ în interstițiul medular. Ulterior, prin sistemul de contracurent multiplicator, majoritatea NH_3/NH_4^+ ajunge în medulara internă, apoi intră în ductul colector prin difuziune nonionică datorată pH-ului luminal acid.

În concluzie, excreția amoniului poate fi reglată prin **3 mecanisme**:

● reglarea sintezei la nivelul **tubilor proximali**; acidoza cronică și deficiența cronică de K cresc sinteza, în timp ce hiperkalemia scade sinteza.

- Reglarea aportului de amoniac din **tubii proximali în interstițiul medular**: hiperkalemia inhibă reabsorbția NH_4^+ din ramura ascendentă groasă; unele boli interstițiale reduc concentrația $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ din interstițiul medular.

- mecanismele care reglează secreția H^+ în ductul colector pot regla intrarea NH_3 în ductul colector și pot influența excreția lui.

5. Transportul și difuziunea CO_2

La nivelul lumenului, H^+ secretat formează, împreună cu HCO_3^- , CO_2 care trebuie să difuzeze înapoi în celulă, unde va elibera la schimb H^+ pentru a fi secretat în lumen. Astfel, pentru acidifiere, este **necesară reciclarea CO_2 din lumen în celulă** la o rată suficient de mare. Aceasta rată este determinată de gradientul de concentrație și de permeabilitatea membranei apicale pentru CO_2 . Permeabilitatea membranei apicale pentru CO_2 este foarte mare și, în condiții fiziologice, nu constituie o barieră limitativă a procesului de acidifiere.

- **PCO_2 cortical** - are valori cu 25 mm Hg mai mari decât în sângele arterial; în sângele venos are valori mai mari decât în sângele arterial, dar mai mici decât la nivelul cortexului. Diferența dintre cortex și sângele arterial depinde nu numai de rata de absorbție a CO_2 , dar și de producția CO_2 din metabolismul celular. **Mecanismul** este reprezentat de existența unui sistem de schimb în contracurent la nivelul cortexului renal.

Reabsorbția crescută a HCO_3^- comparativ cu cea a apei determină creșterea concentrației capilare peritubulare a HCO_3^- care, prin reacția cu bazele tampon nebicarbonatate, formează CO_2 . Acest mecanism este responsabil de producerea a aproximativ 50% din cantitatea de CO_2 livrată capilarelor peritubulare, iar producția metabolică este responsabilă pentru restul. Producția metabolică de CO_2 are o pondere mai mare în determinarea PCO_2 cortical decât rata de transport.

Sistemul de schimb în contracurent de la acest nivel este dovedit de faptul că PCO_2 cortical este mai redusă decât concentrația din sângele arterial sau venos. Acest lucru este posibil numai dacă O_2 din arterele renale poate fi transferat la nivel venos cortical; schimbul vascular-vascular a fost demonstrat între venele care părăsesc cortexul și arterele care intră în cortex. Acest sistem are o **treaptă unică** - adiția de CO_2 în spațiul peritubular. Pătrunderea de CO_2 în arterele corticale explică PCO_2 crescută și pH-ul scăzut din spațiul Bowman și din arteriola aferentă, precum și valorile mai reduse ale PCO_2 din vena renală comparativ cu cele din cortex. Procesul e mai eficient la nivele mai joase ale ratei fluxului plasmatic.

Secreția H^+ în porțiunea inițială a tubului proximal duce la formarea de CO_2 , care crește PCO_2 luminal. Acest proces se produce doar în porțiunea inițială a tubului proximal deoarece rata absorbției este mult mai mare aici decât în nefronul distal. În segmentele distale nu mai apare adiție de CO_2 în spațiul peritubular deoarece rata generării CO_2 în lumen din secreția H^+ o egalizează pe cea a consumului CO_2 în celulă pentru secreția H^+ .

- **PCO_2 medular și urinar**

H^+ este secretat în lumenul nefronului distal și formează acid carbonic; acesta se disociază lent deoarece anhidraza carbonică lipsește din lumenul tubular. Consecința este formarea de CO_2 în sistemul colector, unde relația suprafață-volum nu permite echilibrarea cu plasma.

Acidul carbonic este generat în nefronul distal la un nivel la care CO_2 este capabil să difuzeze în sânge.

Medulara renală este un compartiment la nivelul căruia CO_2 nu este capabil să difuzeze în sânge datorită faptului că CO_2 este captat la nivel medular de sistemul în contracurent. Deshidratarea acidului carbonic la nivel medular pentru a forma CO_2 joacă un rol important în generarea PCO_2 urinare crescute.

PCO_2 crescută în urina alcalină se datorează secreției H^+ în ductul colector, cu deshidratare consecutivă a acidului carbonic format și generare de CO_2 . Datorită relației suprafață-volum din pelvisul renal și a sistemului de contracurent medular, cu cât sediul de

formare a CO_2 este situat mai profund în medulară, cu atât mai mult el va fi captat și păstrat în urină, nemaiputând trece în sânge. Administrarea de anhidrază carbonică scade PCO_2 urinară prin conversia crescută a acidului carbonic la CO_2 în cortex și în medulara externă.

6. Reglarea mecanismelor de acidifiere renală

a. Concentrația luminală a bicarbonatului și pH-ul luminal

Creșterea concentrației luminală a H^+ crește trecerea H^+ din lumen în celule și sânge și duce la diminuarea ratei de secreție a H^+ .

În **tubul proximal**, pH-ul luminal și concentrația HCO_3^- luminal influențează transportul pasiv paracelular al HCO_3^- . Un pH luminal scăzut inhibă secreția apicală a H^+ , scade pH-ul celular și inhibă efluxul bazelor prin membrana bazolaterală.

În **ductul colector**, pH-ul luminal influențează secreția activă transcelulară de H^+ .

Ca urmare a acestei forme de reglare, orice modificare a transportului H^+ în porțiunile inițiale ale nefronului este ameliorată în porțiunile distale; de exemplu o creștere cu 50% a secreției de H^+ în nefronul proximal va reduce concentrația HCO_3^- luminal, ceea ce inhibă secreția de H^+ în celelalte segmente ale nefronului.

b. Rata fluxului luminal

Modificări ale RFG se însoțesc de modificări proporționale ale HCO_3^- filtrat; pentru menținerea EAB se produc modificări paralele ale secreției tubulare a H^+ . Acest proces poartă numele de **echilibru glomerulotubular** și se produce prin mai multe **mecanisme**:

- modificări ale RFG determină modificarea pH-ului luminal și a concentrației HCO_3^- luminal: în prezența unui flux luminal crescut, o rată fixă de absorbție a HCO_3^- va reduce mai puțin concentrația HCO_3^- ; aceasta va determina o concentrare a HCO_3^- mai departe în nefron, ceea ce va stimula secreția H^+ .

- rata fluxului luminal are și efect direct, independent de concentrația luminală a HCO_3^- ; creșteri acute ale ratei fluxului tubular se însoțesc de creșteri imediate ale secreției de H^+ .

- în afara modificărilor acute ale RFG, și modificările cronice pot avea influență; în prezența unei RFG cronic crescute (după nefrectomie unilaterală), tubul proximal se adaptează la cantitatea crescută filtrată de HCO_3^- , prin creșterea activității antitransportorului apical Na^+/H^+ și a cotransportorului bazolateral $\text{Na}/\text{HCO}_3/\text{CO}_2$.

c. pH-ul sanguin

Scăderile acute ale pH-ului sanguin cresc rata absorbției HCO_3^- la nivel proximal prin modificarea atât a transportului paracelular, cât și transcelular. În ductul colector au loc modificări similare, prin modificarea activității pompelor de protoni.

Acidoza sau alcaloza cronică modifică în **tubul proximal** activitatea antitransportorului apical Na^+/H^+ și a cotransportorului bazolateral $\text{Na}/\text{HCO}_3/\text{CO}_2$, modificări care persistă și după corectarea dezechilibrului acidobazic. Acidoza cronică crește sinteza proximală de amoniac prin creșterea activității enzimelor implicate în sinteză.

La nivelul **ductelor colectoare**, acidoza cronică crește activitatea celulelor secretoare de H^+ și scade activitatea celor secretoare de HCO_3^- (efecte inverse în alcalozele cronice). Acidoza metabolică stimulează absorbția HCO_3^- la nivelul ansei ascendente groase; alcaloza are efect invers.

d. Mineralocorticoizii sunt hormonii cheie în reglarea secreției de H^+ , prin 2 mecanisme:

- **stimulează absorbția Na** în celulele principale ale ductului colector cortical; aceasta crește negativitatea lumenului și **stimulează secreția H^+** ; acest mecanism este indirect, necesitând prezența Na

- activează direct secreția H^+ , prin creșterea activității pompei apicale de protoni și a antitransportorului $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

e. Volumul extracelular

- Scăderea volumului extracelular se însoțește de scăderea RFG, deci de scăderea HCO_3^- filtrat; scade permeabilitatea paracelulară a tubului proximal, ceea ce tinde să reducă scurgerea paracelulară a HCO_3^- și să crească secreția H^+ în tubii proximali

Scăderea cronică a volumului extracelular duce la creșterea adaptativă a activității anti-transportorului apical Na^+/H^+ , ceea ce duce la creșterea absorbției NaHCO_3^- și NaCl . Hipovolemia scade aportul distal de Cl .

f. Deficitul de potasiu se asociază cu creșterea excreției acide renale, prin mai multe mecanisme:

- deficiența de K se însoțește de scăderea RFG și, secundar, de scăderea secreției HCO_3^- .
- crește adaptativ antitransportorul apical Na^+/H^+ și cotransportorul bazolateral $\text{Na}/\text{HCO}_3/\text{CO}_2$ (efect indirect prin intermediul acidozei)
- crește producția proximală de amoniac (efect indirect prin intermediul acidozei). Hiperkalemia are efect invers, inhibând în special sinteza amoniacului.

g. Hormoni

- cAMP inhibă antitransportorul Na^+/H^+ .
- **proteinkinaza C** stimulează antitransportorul Na^+/H^+ .

O serie de hormoni influențează EAB prin acțiunea asupra cAMP: PTH crește cAMP, AGT II și catecolaminele alfa adrenergice scad cAMP. ADH, glucagonul cresc cAMP.

B. ACIDOZA METABOLICĂ

1. Definiție - reprezintă o tulburare a echilibrului acidobazic caracterizată prin scăderea concentrației HCO_3^- serie. Acidoza este compensată câtă vreme pH-ul sanguin este normal; acidoza devine decompensată când la valorile scăzute ale HCO_3^- se adaugă și un pH sanguin sub 7,35.

Compensarea respiratorie a acidozei metabolice se face prin scăderea PCO_2 (hiperventilație); pentru fiecare scădere de 1 mEq al HCO_3^- sanguin apare o scădere cu 11,5 mm Hg a PCO_2 . Un răspuns inadecvat sugerează o tulburare mixtă (acidoză mixtă - metabolică și respiratorie). Acidoza metabolică apare când se pierde HCO_3^- (la nivel gastrointestinal sau renal), când rinichiul nu regenerează HCO_3^- prin excreție adecvată de acizi sau când HCO_3^- ; este consumat pentru tamponarea unor cantități crescute de acizi produși endogen sau ingerați.

2. Gaura anionică plasmatică (GAP)

GAP este utilă pentru o primă evaluare a tipului de acidoză metabolică. La baza utilizării GAP stă principiul electroneutralității: numărul particulelor electropozitive dintr-o soluție trebuie să fie egal cu al particulelor electronegative.

Anionii nemăsurabili (AN) din plasmă sunt: albumina, fosfați, sulfați etc.

Cationii nemăsurabili (CN): Ca, Mg etc.

În mod normal: $(\text{Na} + \text{K}) + \text{CN} = (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) + \text{AN}$

$\text{GAP} = \text{AN} - \text{CN}$,

deci $\text{GAP} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ și în mod normal este $16 \pm 2 \text{ mEq/l}$.

Deoarece modificările K serie sunt mici, GAP poate fi calculată după formula:

$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ și are valori normale $12 \pm 2 \text{ mEq/l}$.

În funcție de valoarea GAP, acidozele metabolice se pot clasifica:

a. Acidoză metabolică hipercloremică (cu GAP normală)

(1) Pierdere de bicarbonat

- tract gastrointestinal (diaree, fistule, ileus, adenoame vilozice);
- devierea tractului urinar către intestin (ureterosigmoidostomie, deviere ileală);
- renală (ATR proximală, inhibitori ai anhidrazei carbonice).

(2) Administrarea de clor în preparate acide

- NH_4Cl , HCl ;
- hiperalimentație;
- colestiramină.

(3) Tulburarea secreției renale de H^+ și scăderea excreției NH_4^+

- ATR distală (hipokalemică sau hiperkalemică);
- posthipocapnie.

(4) Alterarea sintezei NH_3 și reducerea excreției NH_3

- IRC avansată ($\text{RFG} < 20 \text{ ml/min}$);

- hiperkalemie;
- deficiența de aldosteron.

b. Acidoza metabolică cu GAP crescută

Etiologie	Anionii circulanți	Caracteristici
Cetoacidoza	betahidroxibutirat, acetoacetat	DZ, alcool, înfometare
Acidoza lactică	lactat	șoc, hipoxie tisulară
Insuf. renală	sulfat, fosfat, acizi organici	creșterea retenției azotate
Metanol	formiat	creșterea găurii osmolare, disc optic hiperemic
Etilenglicol	glicolat, lactat	creșterea găurii osmolare, cristale urinare de oxalat
Salicilați	acizi organici, salicilați	alcaloză respiratorie concomitentă, tinnitus, febră
Toluen	hipurat	produce și ATR
Paraldehida	acetat?	foarte rară în prezent

3. Acidoza metabolică hipercloremică (cu GAP normală)

a. Pierderi de bicarbonat

- la nivel gastrointestinal.

Măsurarea HCO_3^- din fecale în caz de diaree poate subestima cantitatea de HCO_3^- pierdută datorită producerii de către microorganismele intestinale de acizi organici care tamponează o parte din HCO_3^- . În schimb, la nivel renal, scad procesele de acidifiere de la nivel distal datorită scăderii aportului de Na la nivel distal secundar.

- anastomoze între tractul urinar și cel digestiv sau devierea urinară prin segmente ale tubului digestiv se pot însoți de acidoză metabolică hipercloremică, hipokalemie, hipomagnezie, hipocalcemie.

b. Cauze renale de acidoză metabolică hipercloremică

Rinichiul are rol de a reabsorbi tot HCO_3^- filtrat, de a excreta anionii acizi și de a regenera HCO_3^- care a fost consumat în titrarea inițială a acizilor. Creșterea excreției de NH_4^+ este mecanismul principal prin care rinichiul regenerează HCO_3^- . Ionii de H^+ secretați la nivel tubular pot fi titrați, în afară de NH_4^+ și de fosfați. Acest proces este măsurat ca **aciditate titrabilă (AT)**. Excreția netă acidă titrabilă la nivel renal este egală cu NH_4^+ excretat urinar + AT - (HCO_3^- + alte potențiale baze).

Rinichiul poate produce acidoză metabolică fie prin scăderea excreției de acizi (NH_3 sau AT sau ambele) - în **ATR distale, IRC**, fie prin creșterea excreției alcaline (pierdere de HCO_3^-) - în **ATR proximală**.

(1) Acidoza tubulară renală proximală (ATR tip II)

La normali, HCO_3^- se excretă în cantitate foarte scăzută în urină ($< 1 \text{ mEq}/24 \text{ ore}$). La pacienții cu ATR proximală se excretă cantități foarte crescute de HCO_3^- în urină chiar când HCO_3^- plasmatic este normal sau ușor scăzut; când HCO_3^- plasmatic este scăzut sub pragul renal, HCO_3^- urinar scade și mai mult.

Pragul renal al HCO_3^- în ATR proximală este $15-20 \text{ mEq}/1$ (normal $24 \text{ mEq}/1$). Când HCO_3^- plasmatic este sub pragul renal, pH-ul urinar scade sub 5,5, ceea ce diferențiază ATR proximale de unele ATR distale în care pH-ul urinar este $> 5,5$ în ciuda acidemiei severe.

De obicei pierderea renală de HCO_3^- face parte din tabloul complex al sindromului Fanconi, în care se asociază cu glicozurie (la glicemie normală), fosfaturie, uricozurie, aminoacidurie.

(2) ATR distală

(a) Generalități

Tubul colector (TC) este sediul principal al proceselor de acidifiere urinară de la nivelul nefronului distal; TC conține o pompă de protoni (o ATPază ce translocă H^+) la suprafața luminală; această pompă secretă H^+ prin mecanisme electrogenice și poate

acționa independent de transportul Na, precum și în prezența unui gradient electric trans-tubular nefavorabil.

TC este heterogen punct de vedere funcțional și anatomic:

- în TC corticali, reabsorbția activă a Na generează un potențial electric (negativ la nivelul lumenului), care favorizează secreția H^+ și K^+

- în TC din medulara externă, secreția H^+ nu depinde de transportul Na și nu se însoțește de secreție de K

Toate bolile care afectează acidifierea din TC prin interferarea cu secreția activă de H^+ poartă numele de **ATR distale de tip secretor**.

Cele care scad transportul Na sau cresc transportul Cl^- (producând scăderea secreției H^+) sunt denumite **ATR distale voltajdependente**. Un defect primar de secreție a H^+ se datorește scăderii activității pompei H^+ -ATP-azice sau pompei H^+/K^+ -ATP-azice.

Majoritatea ATR distale de tip secretor sunt determinate de scăderea activității pompei H^+ -ATP-azice (de cauză ereditară sau dobândită); în aceste cazuri apare hipokalemie datorită hiperaldosteronismului secundar și creșterii secreției K în nefronul distal. ATR distală prin defect al pompei H^+/K^+ -ATP-azice nu a fost încă evidențiată la om.

În ATR distală tipică (tip I), pH-ul urinar nu poate fi scăzut sub 5,5 după o încărcare acidă, iar excreția amoniului este scăzută. PCO_2 urinar după încărcarea cu bicarbonat nu crește peste 70 mmHg, ceea ce reflectă scăderea capacității de secreție a H^+ la nivelul TC; aceasta este utilă în diferențierea ATR distale secretorii de cele prin defecte de permeabilitate, dar nu poate folosi la diferențierea celei secretorii de cele voltajdependente (pentru că și acestea din urmă scad rata de secreție a H^+).

(b) Se pot descrie 2 subtipuri de ATR distale hiperkalemice care se întâlnesc la adulți cu boli renale preexistente:

- **deficiența selectivă de aldosteron** - se caracterizează prin acidoză metabolică hipercloremică hiperkalemică, aldosteron seric și urinar scăzut, scăderea excreției NH_3 , preservarea capacității de a scădea pH-ul urinar sub 5,5 (**ATR distală tip IV**). Ansamblul manifestărilor din ATR tip IV poartă numele de **hipoaldosteronism hiporeninemic**. Alături de hiperkalemie apare acidoză metabolică datorită scăderii excreției urinare acide (scade sinteza de NH_3 ca rezultat al hiperkalemiei și al deficienței de aldosteron).

- alt subtip de ATR distală hiperkalemică: secreția NH_3 este scăzută dar, caracteristic, pH-ul urinar poate fi scăzut sub 5,5. Aldosteronul plasmatic este scăzut, sugerând existența unui defect combinat: **deficiență selectivă de aldosteron + defect tubular (cu scăderea capacității de a reduce pH-ul urinar în ciuda acidemiei sistemice)**. Acest subtip de ATR distală hiperkalemică apare de exemplu în uropatia obstructivă; se datorează incapacității de a genera un gradient transtubular favorabil în TC, ceea ce interferează cu secreția atât a H^+ , cât și a K^+ .

(c) Clinica și tratamentul ATR

Copiii cu ATR proximală sau distală prezintă tulburări de creștere; ATR distală poate evolua cu nefrolitiază sau nefrocalcinoză.

Tratamentul ATR distale constă în administrarea de substanțe alcaline; inițierea terapiei în fazele precoce îmbunătățește creșterea copilului. Necesarul de alcaline este mai mic față de necesarul din ATR proximală: 1-2 mEq/kg/zi $NaHCO_3$. La bolnavii cu ATR distală ereditară, pierderile de HCO_3^- au tendința să diminueze odată cu creșterea, așa încât, după vârsta de 6 ani, necesarul de $NaHCO_3^-$ scade mult. Alcalinele se pot administra și sub formă de soluție de citrat de Na, care este mai bine tolerat intestinal decât $NaHCO_3$; fiecare ml din soluția de citrat asigură 1 mEq HCO_3^- după conversia hepatică a citratului în bicarbonat.

La pacienții cu hipokalemie: suplimente de potasiu. ATR distală hiperkalemică apare de obicei la bolnavi cu boli tubulointerstițiale și/sau cei cu insuficiență renală moderată care au deficiență de aldosteron.

Sindromul deficienței selective de aldosteron apare în nefropatia diabetică. Pacienții cu ATR distală hiperkalemică trebuie diferențiați de cei cu deficiență selectivă pură de aldosteron, deoarece aceștia din urmă răspund la tratamentele cu mineralocorticoizi exogeni.

Hiperkalemia poate fi tratată și prin administrarea de rășini schimbătoare de ioni: **poli-stiren sulfonat de sodiu** (crește excreția fecală a K). Corecția hiperkalemiei corectează și acidoza prin creșterea excreției NH_3 . **Diureticele de ansă** cresc excreția urinară a K și corectează acidoza metabolică din deficiența selectivă de aldosteron.

c. În concluzie, cauzele acidozei metabolice hiperkalemice:

(1) deficiența selectivă de aldosteron

● **renină scăzută**

- hipoaldosteronism hiporeninemic;
- inhibitori ai sintezei PG.

● **renină normală sau crescută**

- hipoaldosteronism normoreninemic;
- hipoaldosteronism hiperreninemic;
- administrare IEC;
- deficiența de corticosteron metiloxidază;
- tratament cu heparină;
- ciclosporina A.

(2) ATR distală hiperkalemică

- uropatia obstructivă;
- drepanocitoză;
- amiloidoza renală;
- nefrită interstițială acută prin hipersensibilizare;
- administrarea de amilorid, trimetoprim, ciclosporină A.

(3) Rezistență la acțiunea aldosteronului

- pseudohipoaldosteronism tip I;
- pseudohipoaldosteronism tip II;
- administrarea de spironolactonă;
- lipsa de răspuns la aldosteron și insuficiența renală.

d. Diagnosticul pozitiv al acidozelor metabolice hiperclorémice

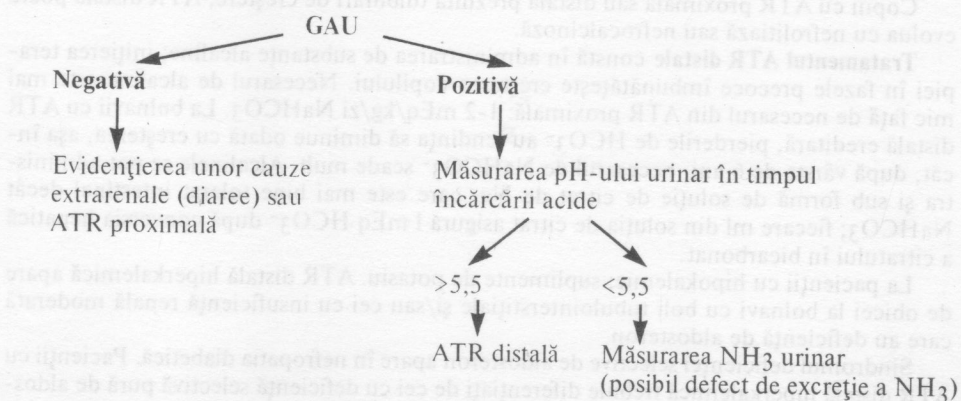
După efectuarea anamnezei și examenului clinic, este necesară evaluarea acidifierii urinare prin măsurarea pH-ului urinar, acidității titrabile și a excreției NH_3 .

Excreția NH_3 poate fi măsurată prin calcularea **găurii anionice urinare (GAU)**:

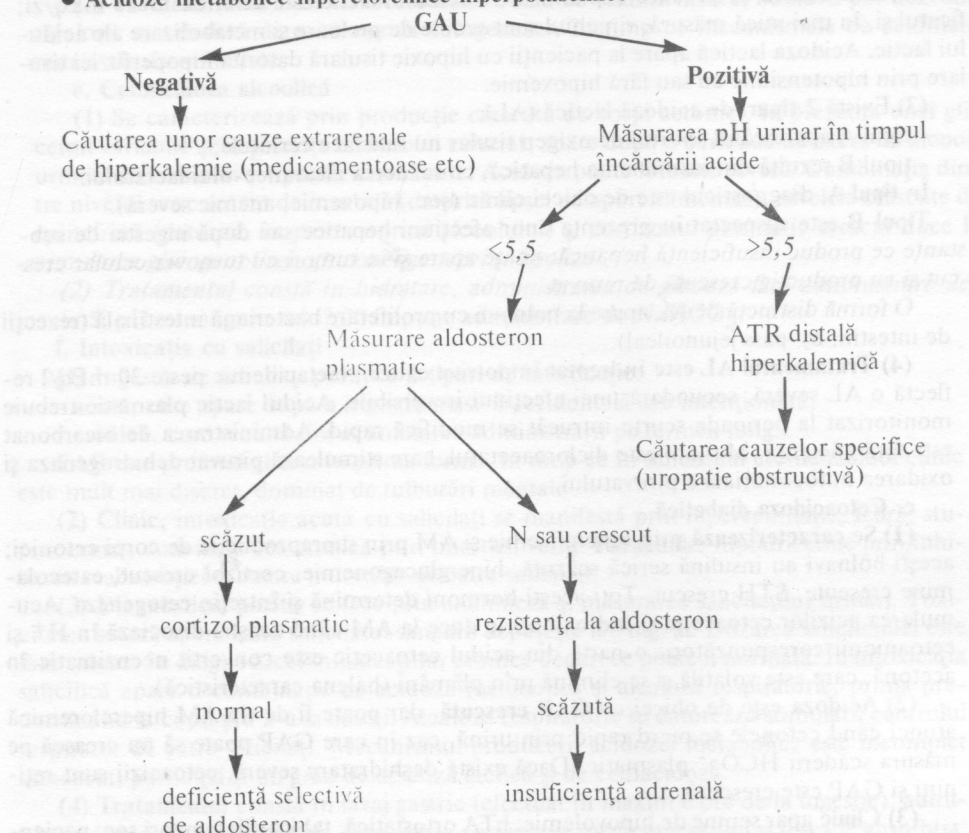
$$\text{GAU} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Normal, GAU este cuprinsă între 0 și -50. GAU are **valori pozitive** la bolnavii cu ATR distală de diferite tipuri (datorită scăderii excreției NH_3). Măsurarea GAU este utilă pentru diferențierea acidozelor metabolice hiperclorémice. Un protocol orientativ de diagnostic poate fi evidențiat în schemele următoare:

● **Acidoza metabolică hiperclorémică cu K seric normal sau scăzut**



● **Acidoze metabolice hiperclorémice hiperpotasémice**



4. Acidozele metabolice cu gaura anionică crescută

a. Insuficiența renală

IRA și IRC se pot însoți de AM cu GAP crescută. Scăderea HCO_3^- plasmatic din insuficiența renală se datorează în special scăderii sintezei de amoniac secundară reducerii masei nefronice; nu este absolut necesar ca GAP să crească. Pe măsură ce insuficiența renală progresează, se produce retenție de anioni (fosfați, sulfați, anioni organici) ceea ce influențează GAP. Dializații au o formă combinată de AM hiperclorémică cu GAP crescută.

La bolnavii cu IRC, creșterea adaptativă a producției NH_3 în nefronii restanți menține EAB până la un RFG de 20-25 ml/min; după această valoare apare AM; hiperkalemia agravează AM prin inhibarea amoniogenezei. Chiar în fazele avansate, secreția de H^+ se menține nemodificată și pH-ul urinar este acid ($<5,5$).

Tratamentul acidozei cu substanțe alcaline are scopul de a preveni consecințele AM la nivelul osului.

b. Acidoza lactică

(1) Biochimie

Lactatul se formează din piruvat în citoplasmă, sub acțiunea LDH, în prezența NADH/NAD ca substrat (în raport 10:1). Cu cât raportul NADH/NAD este mai mare, cu atât crește concentrația de lactat. Hipoxia tisulară duce la acumularea de NADH deoarece O_2 este acceptorul final de protoni derivați din NADH; simultan, NAD scade datorită lipsei de regenerare din NADH; în consecință, raportul NADH/NAD crește, ceea ce duce la creșterea raportului lactat/piruvat.

(2) **Rata zilnică de producere** și utilizare a acidului lactic este de circa 15-20 mEq/zi; ficatul și, în mai mică măsură, rinichiul sunt sediile de preluare și metabolizare ale acidului lactic. Acidoza lactică apare la pacienții cu hipoxie tisulară datorită hipoperfuziei tisulare prin hipotensiune cu sau fără hipoxemie.

(3) Există 2 tipuri de acidoză lactică (AL):

- tipul A apare când aportul de oxigen tisular nu satisface cerințele;
- tipul B rezultă din insuficiența hepatică, cu scăderea clearance-ului lactatului.

În tipul A, diagnosticul este de obicei clinic (șoc, hipoxemie, anemie severă).

Tipul B este suspectat în prezența unor afecțiuni hepatice sau după ingestia de substanțe ce produc insuficiență hepatică; poate apare și în tumori cu turnover celular crescut și cu producție crescută de piruvat.

O formă distinctă de AL apare la bolnavii cu proliferare bacteriană intestinală (rezecții de intestin, by-pass jejunoileal).

(4) **Tratamentul AL** este îndreptat împotriva cauzei; lactacidemie peste 20 mEq/l reflectă o AL severă, secundară unei afecțiuni ireversibile. Acidul lactic plasmatic trebuie monitorizat la perioade scurte întrucât se modifică rapid. Administrarea de bicarbonat este fără eficiență. Mai util este dicloroacetatul, care stimulează piruvat dehidrogenaza și oxidarea mitocondrială a piruvatului.

c. Cetoacidoza diabetică

(1) Se **caracterizează** prin hiperglicemie și AM prin supraproducție de corpi cetonici; acești bolnavi au insulină serică scăzută, hiperglucagonemie, cortizol crescut, catecolamine crescute, STH crescut. Toți acești hormoni determină și întrețin cetogeneza. Acumularea acizilor cetoacetic și hidroxibutiric duce la AM când aceștia disociază în H^+ și cetoanionii corespunzători; o parte din acidul cetoacetic este convertit neenzimatic în acetonă, care este volatilă și se elimină prin plămâni (halena caracteristică).

(2) Acidoza este de obicei cu **GAP crescută**, dar poate fi de tip AM hipercloremică atunci când cetonele se pierd rapid prin urină, caz în care GAP poate să nu crească pe măsura scăderii HCO_3^- plasmatic. Dacă există deshidratare severă, cetoacizii sunt reținuți și GAP este crescută.

(3) **Clinic** apar semne de hipovolemie: hTA ortostatică, tahicardie, uneori șoc; pacientul poate fi letargic, confuz sau în comă. pH-ul sanguin este în jur de 7.

(4) **Diagnosticul** se pune prin evidențierea cetonemiei sau cetonuriei, a acidozei metabolice și hiperglicemiei; cetonuria poate să nu fie detectată dacă principalul acid pierdut este cel beta hidroxibutiric, care nu este evidențiable prin examenele de rutină. Hiperglicemia produce diureză osmotică cu pierderi mari de electroliți. K total al organismului este scăzut chiar în prezența unui K seric normal; unii bolnavi pot avea hiperpotasemie datorită scăderii transportului intracelular al K secundar deficienței de insulină; apare depleție de fosfați datorită aportului scăzut și pierderilor urinare.

(5) **Tratamentul** are drept scop oprirea producției de cetone și înlocuirea pierderilor de apă și electroliți; insulina inhibă cetogeneza și oprește lipoliza, administrându-se i.v. la o doză mică și constantă; administrarea insulinei nu se oprește când glicemia se normalizează, ci se administrează asociat cu glucoză; soluția salină izotonică corectează hipovolemia; se administrează precoce K (la 2 ore după începerea administrării insulinei).

Administrarea de bicarbonat nu se face decât dacă pH-ul plasmatic este sub 7,1 sau HCO_3^- plasmatic este sub 10. În timpul recuperării, o AM cu GAP mare poate fi înlocuită printr-o AM hipercloremică. Excreția cetoacizilor, care reprezintă bicarbonat potențial, cuplată cu administrarea de soluții saline și retenția renală de Cl^- duc la hipercloremie. Dezvoltarea AM hipercloremice este un indiciu pentru continuarea terapiei cu HCO_3^- .

d. Cetotoacidoza de înfometare (de post)

(1) În timpul unei perioade de starvare, caloriile necesare organismului provin din lipoliză și gluconeogeneză. Nivele serice ale insulinei induse de hipoglicemie și de asocierea creșterii glucagonului, epinefrinei, cortizolului și STH stimulează lipoliza cu producere de acizi grași. Acumularea corpurilor cetonice poate duce la AM, care este de severitate medie.

(2) **Tratamentul** se face cu bicarbonat. Odată cu realimentarea, bolnavii pot dezvolta alcaloză metabolică datorită opririi cetogenezei, în timp ce mecanismele de acidifiere renală rămân stimulate.

e. Cetoacidoza alcoolică

(1) Se caracterizează prin producție crescută de corpi cetonici, în prezența unei glicemii variabile și în absența diabetului zaharat; apare după o perioadă de exces de alcool, urmată de vărsături și lipsă de alimentare. Acidoza poate fi foarte severă. Combinația dintre nivelul seric scăzut de insulină (datorită lipsei de aport alimentar), nivelele crescute de epinefrină (datorită, în parte, opririi alcoolului) și cortizonul plasmatic crescut duce la stimularea glicogenolizei, gluconeogenezei și lipolizei.

(2) **Tratamentul** constă în hidratare, administrarea de glucoză fără administrare de insulină; pH-ul sanguin sub 7,20 impune administrare de NaHCO_3 .

f. Intoxicația cu salicilați

(1) Ingestia de salicilați produce 2 tipuri de intoxicație:

- **acută**, care apare după o ingestie masivă accidentală sau intenționată;
- **cronică**, care rezultă din acumularea administrării pe termen lung.

EAB este profund alterat în prima formă, în timp ce în salicismul cronic tabloul clinic este mult mai discret, dominat de tulburări mentale.

(2) **Clinic**, intoxicația **acută** cu salicilați se manifestă prin hiperventilație, febră, stupeor, comă, convulsii; cea **cronică** prin tinnitus, vertij. **Paraclinic**: hipouricemie prin inhibarea reabsorbției tubulare a uraților de către salicilați.

(3) **Diagnosticul pozitiv** se face prin anamneză și măsurarea salicilaților urinari. Toxicitatea severă apare când salicilatul sanguin depășește 100 mg/dl. Dozarea salicilemiei este fără valoare în diagnosticul intoxicațiilor cronice deoarece poate fi normală. În intoxicația salicilică apare o combinație de acidoză metabolică și alcaloză respiratorie, prima predominând la copii și a 2-a la adulți. Alcaloza respiratorie se datorează stimulării centrului respirator de către salicilați. Mecanismul producerii acidozei metabolice este incomplet cunoscut; participă și un grad de acidoză lactică și de cetoacidoză.

(4) **Tratamentul** constă în lavaj gastric (efectuat în maxim 6 ore de la ingestie), administrarea repetată de cărbune, care crește eliminarea medicamentului și îi scade absorbția; administrarea de bicarbonat de sodiu corectează acidoza, crește eliminarea renală a salicilatului prin producerea unei diureze alcaline, scade cantitatea de salicilat care ajunge în SNC. Hemodializa este foarte eficientă în îndepărtarea rapidă a salicilatului și în corecția acidozei.

g. Etilenglicolul este folosit de obicei ca antigel sau ca solvent în industrie. Produce leziuni ale SNC, rinichilor, cordului, plămânilor. Este metabolizat de către alcool-dehidrogenază în glicolaldehidă, care este apoi metabolizată în acizi glicolic, glioxilic și oxalic, toate toxice. Suprimarea ciclului acidului citric poate duce la supraproducție de acid lactic.

Osmolaritatea plasmatică poate fi calculată după formula: $2(\text{Na} + 10) + \text{glucoză}/180 + \text{uree sanguină}/60$. Creșterea concentrației etilenglicolului va duce la valori discordante între osmolaritatea calculată și cea măsurată; această **gaură osmolară crescută** poate apare și în intoxicațiile cu etanol sau metanol, precum și în unele cetoacidoze diabetice. Eliminarea de cristale de oxalat de calciu produce IRA obstructivă prin precipitarea cristalelor în tubii renali.

Tratamentul este suportiv: diureză osmotică, administrarea de bicarbonat, suplimente de tiamină și piridoxină. Hemodializa este foarte eficientă în îndepărtarea etilenglicolului, a celorlalți metaboliți toxici și în corectarea acidozei. Administrarea de etanol acționează competitiv cu etilenglicolul pentru alcooldehidrogenază și astfel îi încetinește metabolizarea; o concentrație serică de etanol de 100 mg/dl (prin administrare nazogastrică sau intravenoasă) este suficient.

h. Metanolul este un solvent ingerat de obicei accidental în loc de etanol sau în scop de suicid. Este transformat de alcooldehidrogenază în formaldehidă, care este rapid

convertită în formiat, anionul responsabil de acidoză. Poate produce nevrită optică severă și leziuni ale SNC.

Clinic: diminuarea acuității vizuale, depresie respiratorie, cianoză, alterarea statusului mental, colaps cardiovascular. Perioada de latență dintre ingestie și apariția simptomelor variază de la 12-24 ore la 3-4 zile. Acidoza se datorează acumulării de formiat, lactat, cetoacizi și alți anioni organici. Examenul fundului de ochi evidențiază edem al nervului optic.

Tratamentul: diureză osmotică, administrarea de etanol, bicarbonat, hemodializă.

C. ALCALOZA METABOLICĂ

1. Se caracterizează prin creșterea **primară** a bicarbonatului plasmatic (ceea ce suprimă ventilația și produce creșterea secundară a PCO_2) sau creșterea bicarbonatului **secundar** hipercapniei din acidoza respiratorie. Distincția dintre cele 2 afecțiuni, ambele asociate cu hiperbicarbonatemie și hipercapnie, se face prin **măsurarea pH-ului sanguin**. Mai dificilă este situația pacienților care au ambele tulburări ale EAB (alcaloză metabolică și acidoză respiratorie), cum sunt cei cu boli pulmonare cronice.

2. Manifestări clinice

a. **simptome caracteristice cauzei** care a produs alcaloză metabolică: sete, hTA ortostatică, astenie (în hipovolemie); simptome neuromusculare și aritmii (în hipokalemie).

b. **semne determinate de efectul alcalozei** asupra diferitelor organe și sisteme de organe:

- modificări ale statusului mental, convulsii; tetanie, iritabilitatea neuromusculară, spasm carpopedal, semne Trousseau și Chvostek pozitive;
- creșterea iritabilității ventriculare și supraventriculare, creșterea sensibilității la digitalice;
- scăderea debitului cardiac;
- scăderea Ca ionizat prin legarea Ca de proteinele plasmatic; în ciuda Ca seric total normal, bolnavii pot prezenta convulsii, spasm carpopedal;
- hipofosfatemie;
- alcalemia introduce K în celule → hipokalemie;
- alcaloză metabolică produce creșterea GA: stimulează glicoliza, în special fosfofructokinaza, crescând producția de lactat; se asociază cu pierdere de protoni din proteinele plasmatic, contribuind la creșterea anionilor nemăsurabili.
- modifică curba de disociere a oxihemoglobinei, prin deplasarea la dreapta.

3. Fiziopatologie

Orice exces de bicarbonat este excretat la nivel renal prin **suprimarea excreției acide și a reabsorbției bicarbonatului**.

a. Creșterea bicarbonatului seric este determinată de existența a **2 factori**:

- o sursă de substanțe alcaline
- un factor de menținere a alcalozei

b. **Creșterea bicarbonatului** poate rezulta fie prin pierderi renale sau extrarenale de acizi, fie prin adăugarea de baze în lichidul extracelular:

(1) pierderi de acizi:

- **nonrenale:** pierderi de lichide gastrointestinale, pierderi gastrice (vărsături, aspirație gastrică), diaree cu pierdere de Cl, hipopotasemia (cu trecerea H^+ în celule în schimbul K^+)
- **renale:** diuretice de ansă (cresc eliminarea de acizi prin creșterea aportului de Na^+ la nivel distal și prin hiperaldosteronismul secundar); tratament cu anioni neresorbabili, cum ar fi penicilina (cresc aportul distal de sodiu, electronegativitatea tubulilor distali și secreția de protoni); hipokalemia (prin creșterea secreției de H^+ și a amoniogenezei).

(2) **câștig de baze:** administrarea de bicarbonat în timpul resuscitării cardiace, în transfuzii masive (se folosește citratul de sodiu ca anticoagulant), în timpul nutriției parenterale totale; administrarea de rășini schimbătoare de ioni (Kayexalat) sau de antiacide neresorbabile.

c. Menținerea alcalozei metabolice

O creștere persistentă a HCO_3^- plasmatic împiedică scăderea excreției sale renale. Mai mulți factori pot contribui la acest lucru:

- scăderea RFG, care duce la scăderea cantității de bicarbonat filtrate;
- creșterea reabsorbției proximale de bicarbonat;
- reducerea volumului sanguin efectiv scade excreția bicarbonatului;
- hipokalemia și hipocapnia stimulează secreția de protoni și astfel, adăția de bicarbonat sângelui; hipokalemia acționează și prin scăderea RFG;
- creșterea reabsorbției distale a bicarbonatului apare în hipermineralocorticism, hipokalemie, prezența de anioni slab resorbabili care stimulează excreția de acizi;
- hipocloremia, prin scăderea secreției distale de bicarbonat în schimb cu reabsorbția de Cl.

d. Clasificarea alcalozelor metabolice

Se face în funcție de volumul plasmatic:

(1) **alcaloza salin-dependentă** - apare la bolnavi cu depleție de volum și deficiență de clor; cloruria este sub 15 mEq/l; această alcaloză răspunde la administrarea de NaCl.

(2) **alcaloze salin-rezistente** - se caracterizează prin volum plasmatic crescut, Cl urinar peste 20 mEq/l.

e. Alcalozele metabolice cu volum plasmatic scăzut

(1) **Factorii cauzali ai hiperbicarbonaturiei** pot fi renali sau extrarenali; **factorii de menținere a alcalozei** sunt hipovolemia și hipokalemia, care cresc reabsorbția proximală de bicarbonat și RFG scăzută, care reduce excreția bicarbonatului.

(2) Alcaloze de cauză renală

● **Diureticele tiazidice**, cele de ansă și **mercurialele** produc alcaloză metabolică hipokalemică. Diureticele produc hipokalemie, hipovolemie și hiperaldosteronism. Na și Cl urinar scad sub 15 mEq/l după oprirea terapiei diuretice.

● **Administrarea de anioni slab resorbabili** (ampicilină, carbenicilină și alte peniciline) crește natriureza, cu creșterea pierderilor tubulare distale de K și H⁺. Tratamentul constă în administrarea de suplimente de K⁺ și repleție de volum.

● **Sindromul Bartter** se caracterizează prin hipokalemie, alcaloză metabolică, hipomagneziemie, hiperuricemie, hiperreninism și hiperaldosteronism fără HTA; producția de PG este crescută; Cl și K urinare sunt crescute; clinic apar: poliurie, parestezii, slăbiciune musculară, crampe musculare.

(3) Alcalozele de cauză nonrenală

Vărsăturile se asociază cu pierdere de apă, electroliți și protoni din volumul plasmatic. Pierderile de H⁺ din lumenul gastric se însoțesc de un aport echimolar de bicarbonat în sângele venos gastric. Pierderea a 3-4 litri de suc gastric determină:

- hipovolemie + hiperaldosteronism, care cresc kaliureza, producând hipokalemie;
- hipocloremie;
- alcaloză metabolică severă.

● **inițial** crește ușor bicarbonatul seric, scad volemia și cloremia; cantitatea de bicarbonat filtrată depășește capacitatea de absorbție a TCP și apare bicarbonaturie; în ciuda hipovolemiei, natriureza persistă; kaliureza este crescută, cloruria scăzută; GA urinară este pozitivă

● **faza de menținere:** reabsorbția proximală de Na este maximală, RFG este scăzută, bicarbonaturia scade și Na este reabsorbit; kaliureza este scăzută; GA urinară nu mai este pozitivă

● **în faza de recuperare** (faza de corecție a alcalozei), pe măsură ce se corectează volumul plasmatic și RFG se îmbunătățește, scad bicarbonaturia, natriureza și GA nu mai este pozitivă; Cl urinar rămâne scăzut până se corectează volumul plasmatic în totalitate.

Tratamentul de prevenție constă în administrarea de clor sub formă de săruri de sodiu și potasiu; administrarea de blocante H₂ scade pierderile gastrice. Tratamentul curativ constă în oprirea vărsăturilor, corectarea volumului plasmatic cu NaCl și administrarea de KCl.

f. Alcalozele metabolice cu volum plasmatic crescut

Rinichiul este implicat atât în producerea, cât și în menținerea unei astfel de alcaloze. Clorul urinar depășește 20 mEq/l. Aceste alcaloze sunt clasificate în funcție de prezența sau absența HTA.

(1) HTA + exces de mineralocorticoizi

Excesul de mineralocorticoizi se asociază cu creșterea reabsorbției de sare, creșterea volumului plasmatic, hipokalemie, hiperkaliureză, hiperclorureză, creșterea excreției de acizi (creșterea amoniogenezei), scăderea RFG. Severitatea alcalozei metabolice depinde de severitatea hipokalemiei.

- stările cu exces de mineralocorticoizi și renină crescută - apar în HTA renovasculară sau în tumori ale aparatului juxtaglomerular secretante de renină

- stările cu exces de mineralocorticoizi și renină scăzută - apar în hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn).

(2) HTA + aldosteron și renină scăzute

Efectul mineralocorticoizilor nonaldosteronici este identic cu al aldosteronului, dar aldosteronul plasmatic este scăzut. Acest tip de alcaloze apare în sindromul Cushing, aport de steroizi exogeni, deficiențe de enzime adrenale, abuz de liquiriță (datorită acidului glicirizic din liquiriță). Ingestia de acid glicirizic se asociază cu exces de mineralocorticoizi; efectul se produce prin inhibarea 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenazei care este responsabilă de conversia dintre cortizolul activ și cortizolul inactiv.

(3) Alcaloze metabolice cu volum plasmatic crescut și mineralocorticoizi și renină scăzute**Cauze:**

- administrarea de bicarbonat de sodiu, praf de copt;
- consumul de antiacide puțin resorbabile (gel de hidroxid de aluminiu, sucralfat) sau de rășini schimbătoare de ioni pentru tratarea hiperkalemiei bolnavilor cu IRC;
- multiple transfuzii de sânge (citratul folosit drept anticoagulant este transformat în bicarbonat);
- sindromul lapte - alcaline, după administrarea de cantități crescute de antiacide resorbabile împreună cu cantități mari de lapte; hipercalemia, hipoparatiroidismul, hipercalemiuria și alcalinuria favorizează depunerea renală de calciu-fosfor, ducând la insuficiență renală.

4. Tratamentul alcalozelor metabolice

● Tratarea cauzei este esențială: antiemetice, blocante H_2 , oprirea diureticelor, prevenirea și corectarea hipopotasemiei; corectarea volumului plasmatic. În alcalozele severe: acetazolamidă 250-500 mg/zi cu administrarea asociată de sare și K.

● Alcaloza metabolică severă din IRA sau IRC poate necesita un agent acidifiant, cu scopul de a reduce pH-ul arterial sub 7,5: acid clorhidric 0,1 sau 0,2 M (100-200 mEq/l) administrat i.v.; HCl se distribuie inițial extracelular, de aceea cantitatea de acid inițială este de 20% din cantitatea totală. Hemodializa la anurici poate fi o alternativă, prin folosirea unui dializat fără bicarbonat.

D. ACIDOZA ȘI ALCALOZA RESPIRATORIE

1. Acidoza respiratorie sau hipercapnia primară este o tulburare a EAB determinată de creșterea tensiunii CO_2 în fluidele organismului; hipercapnia acidifică fluidele organismului și determină un răspuns adaptativ de creștere a bicarbonatului plasmatic. Tensiunea arterială a CO_2 ($PaCO_2$) depășește 45 mmHg în acidoza respiratorie simplă.

a. Fiziopatologie

Hipercapnia apare când excreția pulmonară a CO_2 este mai mică decât producția, putând rezulta din creșterea producției de CO_2 , scăderea ventilației alveolare sau ambele. Scăderea ventilației alveolare este mecanismul cel mai frecvent și se produce prin scăderea ventilației/minut, creșterea spațiului mort sau o combinație a ambelor.

b. Răspunsul fiziologic secundar

Ca răspuns la hipercapnia acută apare o creștere a bicarbonatului plasmatic; pentru fiecare 1 mmHg de creștere a $PaCO_2$, bicarbonatul plasmatic crește cu 0,1 mEq/l și concentrația H^+ crește cu 0,75 mEq/l. Preexistența unei hipobicarbonatemii (acidoză metabolică, acidoză respiratorie cronică) crește magnitudinea răspunsului bicarbonatului la hipercapnia acută; invers în hiperbicarbonatemii preexistente.

Răspunsul de creștere adaptativă a bicarbonatului plasmatic este mult mai important în hipercapniile cronice datorită producerii de bicarbonat la nivelul rinichiului; răspunsul rinichiului, care este complet în 3-5 zile, constă în hiperclorurază. O dietă săracă în clor suprimă răspunsul renal la hipercapnie; în asemenea caz, în ciuda corecției nivelului PaCO_2 , bicarbonatul plasmatic rămâne ridicat atâta timp cât persistă deficiența de clor; acest tip de alcaloză se numește alcaloză metabolică posthipercapnică.

c. Etiologie

Acidoza respiratorie acută

Plămâni și căi aeriene normale	Plămâni și căi aeriene anormale
● Depresia SNC - anestezia generală - supradozaj de sedative - traumatisme ale capului - accident cerebrovascular - sleep apneea - edem cerebral - tumori cerebrale - encefalite ● Afecțiuni neuromusculare - leziuni înalte ale măduvei - sindrom Guillain-Barre - status epilepticus - botulism, tetanos - crize de miastenia gravis - miopatia hipokalemică - paralizia periodică familială hipokalemică - medicamente, toxice (curara, succinil colina, amino-glicozide, organofosforice) - restricție ventilatorie - fracturi de coaste - pneumotorax, hemotorax - afectarea funcției diafragmatice (ascită, dializă peritoneală) ● Iatrogenie - în timpul anesteziei sau ventilației mecanice ● Bronhoscopie asociată cu hipoventilație sau oprire respiratorie ● Creșterea producției de CO_2 la ventilații mecanic	● Obstrucția de căi aeriene - obstrucție hipofaringiană cu comă - aspirație de corpi străini - laringospasm - angioedem - apnee obstructivă în somn - intubație laringiană inadecvată - obstrucție laringiană postintubație ● Obstrucții de căi aeriene inferioare - bronhospasm generalizat - episoade severe de astm, stare de rău astmatic - bronșiolită ● Afecțiuni ale alveolelor pulmonare - pneumonie severă bilaterală sau bronhopneumonie - sindromul de detresă respiratorie - edem pulmonar acut ● Defecte de perfuzie pulmonară - stop cardiac - insuficiență circulatorie - TEP masiv - embolie grasă, gazoasă

Acidoza respiratorie cronică

Plămâni și căi aeriene normale	Plămâni și căi aeriene anormale
● Depresia SNC - supradozaj cu sedative - metadonă/heroină - hipoventilație alveolară primară - sindrom Pickwick - tumori cerebrale - poliomielită bulbară	● Obstrucție de căi aeriene superioare - hipertrofie amigdaliană - paralizie de corzi vocale - tumori ale corzilor vocale - timom, anevrisme de aortă ● Obstrucții de căi aeriene inferioare - boală obstructivă cronică

● **Afecțiuni neuromusculare**

- poliomielită
- scleroză multiplă
- distrofie musculară
- scleroză laterală amiotrofică
- paralizie diafragmatică
- mixedem
- afecțiuni miopatice (polimiozită, deficit de malatază)

● **Restricții ventilatorii**

- cifoscolioză, artrită spinală
- obezitate
- fibrotorax
- hidrotorax
- alterarea funcției diafragmului

● **Afecțiuni ale alveolelor pulmonare**

- pneumonie cronică
- boală infiltrativă difuză (proteinoză alveolară)
- fibroză interstițială

d. Manifestări clinice

● Sunt dominate de manifestările de la nivelul SNC („encefalopatia hipercapnică“): iritabilitate, scăderea capacității de concentrare, cefalee, anorexie, apatie, confuzie, incoerență, halucinații, delir, psihoze tranzitorii.

● La bolnavii care primesc oxigenoterapie poate apărea progresiv narcoză sau comă, în special la cei cu insuficiență respiratorie cronică acutizată la care PaCO_2 crește la 100 mmHg sau mai mult.

● Se pot adăuga edem papilar (cu aspect pseudotumoral), tulburări motorii: mio-clonii, flapping tremor, convulsii. Severitatea simptomelor depinde de severitatea hipercapniei și de gradul hipoxemiei de însoțire.

● **Hipercapnia ușoară** sau **medie** se asociază de creșterea DC, TA normală sau crescută, piele caldă, puls puternic, diaforeză. Când este **severă** sau când se asociază hipoxemia, DC scade. Frecvent apar aritmii cardiace, în special tahiaritmii supraventriculare cu deteriorare a hemodinamicii; acestea nu sunt urmarea directă a hipercapniei, ci a hipoxemiei, medicației, tulburărilor electrolitice și bolilor cardiace.

e. Diagnosticul pozitiv

Este necesară evaluarea ventilației; se impune măsurarea gazelor sanguine:

- hipercapnie + pH acid = acidoză respiratorie
- hipercapnie + pH normal sau alcalin = tulburare mixtă a EAB

f. Tratament

Tratamentul **acidozei respiratorii acute** se face prin îndepărtarea rapidă a cauzei, restabilirea permeabilității căilor aeriene, oxigenoterapie, menținerea unei ventilații adecvate pentru a restabili valorile normale ale gazelor sanguine. Dacă se asociază și o componentă de acidoză metabolică se indică **tratament cu bicarbonat de sodiu**, care se poate însoți de depresia ventilației, creșterea producției de CO_2 prin descompunerea bicarbonatului și expansiune volemică; la bolnavii cu bronhospasm sever, bicarbonatul permite restabilirea răspunsului musculaturii bronșice la beta adrenergice.

În **acidozele respiratorii cronice** creșterea ventilației alveolare se face prin administrarea de antibiotice, bronhodilatatoare; evitarea substanțelor iritante inhalatorii, a sedativelor și tranchilizantelor și evitarea retenției de secreții. Folosirea de stimulante ale ventilației este de obicei fără beneficiu, cu excepția bolnavilor cu apnee centrală în somn sau cei cu sindrom Picwick. Oxigenoterapia trebuie efectuată cu precauție, întrucât poate agrava hipercapnia și reduce ventilația alveolară. În ceea ce privește restabilirea PaCO_2 prin ventilație asistată, aceasta din urmă trebuie efectuată gradat pe o perioadă de mai multe ore-zile; o reducere prea rapidă a PaCO_2 se însoțește de riscul dezvoltării alcalozei acute, cu reducerea DC sau a debitului cerebral, apariția de aritmii cardiace, risc de intoxicație digitalică, convulsii.

2. Alcaloza respiratorie

Alcaloza respiratorie sau **hipocapnia primară** este o tulburare a EAB determinată de reducerea presiunii CO_2 în fluidele organismului. Hipocapnia alcalinizează fluidele organismului și determină un răspuns adaptativ prin scăderea bicarbonatului plasmatic. PaCO_2 este sub 35 mmHg în alcalozele respiratorii simple; valori mai mari indică prezența unei tulburări mixte a EAB.

a. Fiziopatologie

Hipocapnia primară se datorează hiperventilației pulmonare datorită creșterii ventilației; ea poate fi rezultatul stimulilor din plămân, chemoreceptorilor periferici (carotidian, aortic), chemoreceptorilor din creier, stimulării altor centri din creier, ventilației mecanice inadecvate, eliminării extrapulmonare de CO_2 prin circulație extracorporeală (dializă, chirurgie cardiacă), scăderii producției CO_2 la bolnavii cu ventilație mecanică cronică.

b. Răspunsul fiziologic secundar

Răspunsul adaptativ la hipocapnia acută constă în scăderea bicarbonatului plasmatic (scade cu 0,2 mEq/l pentru fiecare scădere cu 1 mmHg a PaCO_2); consecutiv ionii de hidrogen scad cu 0,7 mEq/l pentru fiecare 1 mmHg reducere a PaCO_2 ; concomitent apar creșteri mici în plasmă ale Cl, lactatului.

În hipocapniile cronice, scăderea bicarbonatului plasmatic este de amplitudine mai mare, ca urmare a intervenției rinichiului (suprimarea mecanismelor de acidifiere atât proximale cât și distale); răspunsul complet apare în 2-3 zile; bicarbonatul plasmatic scade cu 0,4 mEq/l pentru fiecare scădere cu 1 mmHg a PaCO_2 ; ionii de H^+ plasmatici scad cu 0,4 mEq/l. Circa 2/3 din bicarbonatul plasmatic este echilibrat de clorul plasmatic, restul reflectă creșterea anionilor plasmatici nemăsurabili.

c. Etiologie

Hipocapnia primară este tulburarea EAB cea mai frecventă. Cauzele sale sunt:

● Hipoxemie sau hipoxie tisulară

- scăderea tensiunii O_2 inspirat;
- altitudine mare;
- pneumonie virală sau bacteriană;
- aspirarea de mâncare, corpi străini, vărsătură;
- laringospasm;
- boli cardiace cianogene;
- anemie severă;
- deviația la stânga a curbei de disociere a HbO_2 ;
- hTA;
- insuficiență circulatorie severă;
- edem pulmonar.

● Stimularea receptorilor toracici

- pneumonie;
- astm;
- pneumotorax, hemotorax;
- sindrom de detresă respiratorie;
- insuficiență cardiacă;
- edem pulmonar noncardiogen;
- embolie pulmonară;
- boli interstițiale pulmonare.

● Stimularea SNC

- voluntară;
- reacție de durere;
- anxietate;
- psihoze;
- febră;

- hemoragie subarahnoidiană;
- tumori;
- traumatisme.

● **Medicamente, hormoni**

- nicetamidă, etamivan;
- doxapram;
- xantine;
- catecolamine;
- angiotensină II;
- agenți vasopresori;
- progesteron, medroxiprogesteron;
- dinitrofenol;
- nicotină.

● **Altele**

- sarcină;
- sepsis;
- insuficiență hepatică;
- hiperventilație mecanică;
- expunere la căldură;
- recuperarea după acidoză metabolică.

d. Manifestări clinice

Scăderea rapidă a PaCO_2 se însoțește de paretezii ale extremităților, disconfort toracic, amețeli, confuzie, convulsii generalizate; aceste manifestări apar foarte rar în stările cronice.

Hipocapnia acută scade fluxul cerebral, uneori sub 50%, cu apariția hipoxiei cerebrale.

Hiperventilația activă nu influențează debitul cardiac sau TA; hipocapnia acută din cursul ventilației pasive, din cadrul ventilației mecanice la pacienți cu depresie a SNC sau la cei sub anestezie generală duce la scăderea DC și a TA, creșterea rezistenței periferice, hiperlactacidemie ($> 2 \text{ mEq/l}$).

e. Diagnostic pozitiv

Examenul atent al tulburărilor de respirație este necesar, deși hipocapnia poate apărea fără creșterea efortului respirator; de câte ori se suspectează hiperventilație este necesară măsurarea gazelor sanguine:

- hipocapnie + pH alcalin = alcaloză respiratorie;
- hipocapnie + pH acid sau normal = tulburare mixtă de EAB.

f. Tratament

Tratamentul alcalozei metabolice constă în îndepărtarea cauzei; tratarea alcalozei respiratorii per se nu este necesară, mai ales că afecțiunea, în special în forma cronică, se însoțește de simptome minime și risc vital scăzut. Excepție fac pacienții cu sindrom de anxietate-hiperventilație; la aceștia: sedativele, respirația în sistem închis (o pungă) pot întrerupe cercul vicios.

E. ABORDAREA TULBURĂRILOR ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

1. Acidemia și alcalemia

Sunt termeni care exprimă modificările anormale ale concentrației plasmatice ale H^+ : creștere (acidemie) sau scădere (alcalemie); valorile normale sunt: $35\text{-}45 \text{ mEq/l}$ ($\text{pH} = 7.35\text{-}7.45$)

2. Acidoza și alcaloza

Sunt definite independent de concentrația plasmatică a H^+ sau de pH întrucât două sau mai multe procese concomitente pot să nu producă modificări ale concentrației plasmatice a H^+ .

Alcaloza este un proces primar (ex. - pierdere de H^+ prin vărsături) care produce alcalemie.

Acidoza este un proces primar (ex. - retenție de H^+ în IRC) care produce acidemie.

3. Tulburările metabolice și respiratorii

a. Tulburările respiratorii sunt cele determinate de eliminarea anormală a CO_2 , producând fie un exces (acidoză), fie un deficit (alcaloză) de H_2CO_3 (în echilibru cu CO_2) în lichidul extracelular. Acestea afectează primar PCO_2 . Răspunsul adaptativ (compensator) constă în modificări ale concentrației HCO_3^- în fluidele respiratorii: alcaloză acută și cronică și acidoză acută și cronică.

b. Tulburările metabolice sunt produse de aport excesiv, producere metabolică sau pierderi de acizi sau baze nevolatile din fluidele organismului. Sunt reflectate de modificarea concentrației HCO_3^- în sânge.

4. Răspunsurile adaptative (compensatorii)

a. Modificările primare ale unui component metabolic (HCO_3^-) determină modificări adaptative ale ventilației cu inducerea de modificări ale PCO_2 . Modificările adaptative apar în tamponarele celulare și extracelulare și în rinichi (unde are loc ajustarea secreției H^+ , reabsorbției și secreției HCO_3^- și producției de HCO_3^-).

b. Modificările primare ale unui component respirator (PCO_2) stimulează modificări adaptative ale HCO_3^- prin reacții cu tamponarele extracelulare și celulare și prin răspunsul mai lent al rinichiului.

5. Tulburări simple și modificări mixte

a. O tulburare simplă include procesul primar cu modificarea concentrației H^+ , a PCO_2 sau concentrației HCO_3^- și toate răspunsurile compensatorii.

b. O tulburare mixtă constă în apariția simultană a 2 sau mai multe tulburări simple la același pacient; tulburările mixte pot fi aditive sau contrare în funcție de efectul lor pe concentrația H^+ sau pH-ul sanguin.

6. Hărțile acido-bazice și formule de diagnosticare a tulburărilor EAB

Tulburare primară	pH	H+	HCO_3^-	PCO_2	Răspuns adaptativ	Limitele adaptării
Acidoza metabolică	scăzut	crescut	scăzut (b)	scăzut (c)	$\text{PCO}_2 = 1,5 \times \text{HCO}_3^- + 8 \pm 2$	PCO_2 nu e < 10 mmHg
Alcaloza metabolică	crescut	scăzut	crescut (b)	crescut (c)	$\Delta \text{PCO}_2 = 0,5 \times \Delta \text{HCO}_3^-$	PCO_2 nu e > 55 mmHg
Acidoza resp. acută	scăzut	crescut	crescut (c)	crescut (b)	$\Delta \text{HCO}_3^- = 0,1 \times \Delta \text{PCO}_2$	HCO_3^- nu e > 30 mEq/l
Acidoza resp. cronică	scăzut	crescut	f. crescut (c)	crescut (b)	$\Delta \text{HCO}_3^- = 0,4 \times \Delta \text{PCO}_2$	HCO_3^- nu e > 45 mEq/l
Alcaloza resp. acută	crescut	scăzut	scăzut (c)	scăzut (b)	$\Delta \text{HCO}_3^- = 0,2 \times \Delta \text{PCO}_2$	HCO_3^- nu e < 17-18 mEq/l
Alcaloza resp. cronică	crescut	scăzut	f. scăzut (c)	scăzut (b)	$\Delta \text{HCO}_3^- = 0,5 \times \Delta \text{PCO}_2$	HCO_3^- nu e < 12-15 mEq/l

unde Δ semnifică variația față de valoarea normală, (b) este evenimentul inițial și (c) este răspunsul adaptativ.

7. Gaura anionică (GAP)

GAP reprezintă concentrația anionilor nemăsurabili: proteinat, fosfat, sulfat, anioni, acizi organici. Se calculează după formula:

$$\text{GAP} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-; \text{valori normale } 6-13 \text{ mEq/l.}$$

O GAP peste 15 mEq/l indică o acidoză metabolică; excepție fac acidozele apărute după administrarea de săruri de anioni anorganici (lactat, aminoacizi, peniciline).

8. Diagnosticul tulburărilor EAB

Conține mai multe trepte:

- istoricul bolii;
- examen clinic;
- măsurarea presiunii venoase a CO_2 , a nivelului plasmatic a Cl și K; calcularea GAP; măsurarea pH-ului arterial, PCO_2 și HCO_3^- plasmatic;
- efectuarea hărții tulburării EAB și diagnosticarea ei.

a. **Istoricul** poate evidenția o afecțiune ce poate da o tulburare a EAB; în tabelul următor se enumeră câteva condiții clinice cu tulburările ce pot apare în cursul evoluției lor:

	Acidoza metabolică	Alcaloza metabolică	Acidoza respiratorie	Alcaloza respiratorie
Boli cardiovasculare				
- stop cardiac	+a	+b	+	+b
- edem pulmonar			+	+
Boli ale SNC		+	sau	+
Diabet zaharat	+a			
Medicamente				
- diuretice	+			
- otrăviri	+a		+	+
Febră				+
Boli gastrointestinale				
- diaree	+			
- vărsături				
(sau aspirație gastrică)		+		
Insuficiență hepatică	+a			+
Hiperkalemie	+			
Hipokalemie		+		
Boli pulmonare				
- astm acut				+
- BPOC			+	
- embolie				+
- pneumonie				+
Boli renale				
- insuficiență renală	+a			
- acidoza tubulară renală	+			
Sepsis	+a			+

unde (a) semnalizează acidoza metabolică cu gaură anionică înaltă, iar (b) notează faza de tratament și recuperare.

b. Examenul obiectiv poate evidenția:

- tetania normocalcemică (poate apărea într-o alcaloză severă);
- cianoza indică hipoxia severă și/sau posibilitatea unei acidoze respiratorii sau acidoze metabolice lactice;
- rata respiratorie crescută în absența insuficienței cardiace sau pulmonare se asociază unei acidoze metabolice severe;
- alcaloza metabolică apare mai frecvent la pacienți cu semne de hipovolemie.

c. Examele paraclinice de rutină sunt utile în evidențierea cauzei tulburării EAB; de exemplu retenția azotată vine în sprijinul diagnosticului de acidoză metabolică.

● **Măsurarea PCO_2** , a concentrației Cl și K, calcularea GAP sunt utile pentru diagnostic. Întrucât HCO_3^- reprezintă peste 90% din PCO_2 , PCO_2 poate aproxima în măsurători HCO_3^- plasmatic. Evidențierea unui HCO_3^- anormal indică o tulburare a echilibrului AB: creșterea sa indică fie o alcaloză metabolică primară, fie adaptarea la o acidoză respiratorie; scăderea sa indică fie o acidoză metabolică primară, fie adaptarea la o alcaloză respiratorie.

● **Măsurarea Cl plasmatic:** în alcalozele metabolice primare și în adaptările la acidoza respiratorie cronică, Cl^- scade în timp ce HCO_3^- crește; în acidozele metabolice primare (cu GAP normală) și în adaptările la alcaloza respiratorie cronică, Cl^- crește în timp ce HCO_3^- scade: **modificările Cl^- sunt paralele cu ale concentrației HCO_3^- .**

● **Modificările K plasmatic** nu sunt paralele cu ale HCO_3^- ; modificările K seric sunt mai pronunțate în tulburările metabolice decât în cele respiratorii. Creșterea K seric apare

într-o acidoză metabolică acută cu GA normală. K seric este un indicator calitativ al unei tulburări a EAB: astfel K crescut + HCO_3^- scăzut indică o acidoză metabolică; un K seric scăzut + HCO_3^- crescut = alcaloză metabolică.

● **Calcularea GAP** este esențială în evaluarea unei tulburări a EAB. O GAP crescută semnifică acidoză metabolică indiferent de valoarea HCO_3^- plasmatic.

● Relația dintre modificările GAP și modificările HCO_3^- sunt utile pentru diagnosticarea unei tulburări mixte a EAB. În acidozele metabolice simple cu GAP mare fiecare mEq de H^+ acumulat se asociază cu 1 mEq de anion nemăsurabil acumulat și cu consumarea a 1 mEq de HCO_3^- . În cazul modificărilor GAP mai mari decât ale HCO_3^- , există o tulburare adițională (fie alcaloză metabolică, fie acidoză respiratorie cronică); dacă modificările GAP sunt mai mici decât ale HCO_3^- există adițional fie acidoză metabolică hipercloremică, fie o alcaloză respiratorie cronică.

● Modificările gazelor sanguine confirmă tulburarea de EAB, identifică și confirmă tulburările mixte.

● **O tulburare mixtă** a EAB trebuie suspectată în următoarele cazuri:

- pH normal și:
 - HCO_3^- crescut = alcaloză metabolică + acidoză respiratorie;
 - HCO_3^- scăzut = acidoză metabolică + alcaloză respiratorie;
- HCO_3^- normal și GAP crescută = acidoză metabolică + alcaloză metabolică;
- HCO_3^- normal și:
 - pH scăzut = acidoză respiratorie cronică + acidoză metabolică;
 - pH alcalin = alcaloză metabolică + alcaloză respiratorie cronică;
- PCO_2 și HCO_3^- modificate în direcții inverse;
- GAP crescută și datele de laborator sugerează încă o tulburare EAB pe lângă acidoză metabolică;
- GAP crescută și modificările GAP nu sunt paralele cu ale HCO_3^- .

VII. HOMEOSTAZIA POTASIULUI (K)

A. GENERALITĂȚI

● Potasiul este cel mai abundent cation intracelular: 98-99% din potasiul total se află intracelular. Concentrația sa extracelulară este modulată de adaosul de potasiu, de eliberarea sa din țesuturile lezate, de întârzierea captării celulare și a apariției răspunsului excretor.

● Modificările potasiului celular influențează nu numai echilibrul hidroelectrolitic, dar se repercută și asupra sintezei de proteine, asupra mitogenezei, creșterii și proceselor metabolice. Pentru supraviețuire este esențială existența unui **control celular autonom** al concentrației potasiului; pentru menținerea unei activități normale neuromusculare și cardiace trebuie păstrate gradientele de concentrație adecvate ale potasiului la nivelul celulelor musculare și nervoase, astfel încât să fie asigurată polarizarea electrică.

● **Nivelul extracelular al potasiului**, comparativ cu cel citoplasmatic (120-140 mM), este stabilit la valori relativ reduse (3,5-5,0 mEq/l).

B. MECANISME DE CONTROL

1. **Mecanismele extrarenale** realizează „echilibrul intern al potasiului” prin mișcările potasiului între compartimentele celulare, în timp ce concentrația sa extracelulară crește. Accelerarea captării potasiului de către celule este stimulată de insulină, epinefrină și mineralocorticoizi.

2. „Echilibrul extern al potasiului” este reprezentat de **reglarea excreției potasiului de către rinichi și colon**.

C. ECHILIBRUL CELULAR AL POTASIULUI

1. Pompa de sodiu

Atât în celulele polarizate, cât și în cele nepolarizate potasiul este menținut la valori mari, iar sodiul la valori reduse prin **ATP-aza membranară sodiu-potasiu** (Na^+/K^+ ATP-aza, pompa de sodiu).

„Pompa de sodiu“ cuplează energia obținută prin hidroliza adenozin 5'-trifosfatului (ATP) la transportul a 3Na^+ în afara celulei, la schimb cu 2K^+ . Pompa de sodiu scoate sarcini pozitive din celulă, iar difuziunea potasiului din celulă spre plasmă prin căi de conductivitate realizează un potențial electric negativ în interiorul celulei.

- Potasiul este **continuu reciclat prin membrană** cu ajutorul pompei, din afara celulei în interiorul ei și, prin canale, în direcția inversă.

- Din reglarea potasiului la nivel celular, două aspecte sunt relevante pentru celulele tubulare renale:

- modificări în ceea ce privește permeabilitatea pentru potasiu, care apar asociate modificării activității pompei Na^+/K^+ ;

- modificări în transportul potasiului asociate modificărilor volumului celular.

- Multe celule epiteliale, inclusiv cele tubulare, își schimbă rata lor de transport al sodiului prin modularea intrării lui la nivelul membranei apicale în condițiile alterării ratei de „pompare“ a sodiului la nivel membranal: o creștere a „pomparii“ sodiului implică o accelerare simultană a captării potasiului, ceea ce va duce la creșterea potasiului intracelular și a volumului celular. Prin ajustarea ratei de reciclare a potasiului, concentrația sa intracelulară rămâne constantă în ciuda alterării funcției pompei membranare și, în celulele epiteliale, în ciuda modificărilor transportului de sodiu. **Mecanismul** acestui tip de cuplare între transportul activ Na^+/K^+ dependent de ATP-ază și pierderile pasive de potasiu induce modificări ale calciului celular, ale ATP celular și/sau ale celorlalți mesageri celulari.

2. Modificări în transportul potasiului apar și în condițiile expunerii celulare la medii hipotone sau hipertone. Modificări persistente ale volumului celular (exemplu - modificări ale conținutului celular în sodiu sau potasiu) sunt minimalizate prin modificări importante care apar atât în transportul pasiv, cât și în cel activ.

- Un eritrocit introdus în **soluție hipertona**, inițial își reduce volumul pe măsura pierderii de apă. Pentru ca volumul celular să revină la normal, deși celula se află în mediu hipertonic, ea trebuie să capteze electroliți și apă. Un mecanism implicat în acest proces este activarea co-transportului $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Gradientul electrochimic crescut (pentru intrarea sodiului în celulă), duce la apariția unor forțe pentru captarea simultană de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ și apă, care tind să readucă volumul celular la normal.

- Dacă eritrocitul este introdus într-un **mediu hipoton**, apa intră în celulă și aceasta se balonizează. Cel mai important mecanism pentru reducerea volumului celular este cel reprezentat de căile de pierdere a K. Balonizarea celulară induce deschiderea canalelor pentru potasiu, canale prin care ies din celulă și ionii de clor, iar pentru menținerea osmolarității iese și apa. Celulele epiteliale renale sunt polarizate structural și funcțional pentru transportul ionic unidirecțional. Membrana bazolaterală (partea membranală care vine în contact cu sângele) este mai frecvent prezentă la celulele nepolarizate, cum ar fi hematiiile. Membrana luminală (partea membranală care vine în contact cu lichidul tubular) conferă caracteristicile transportului bidirecțional ale epitelului. În timp ce celulele neuromusculare și hematiiile stau într-un mediu cu osmolaritate relativ constantă, membrana apicală a celulelor tubulare stă într-un mediu cu variații osmolare. Multe din sistemele de transport celular descrise, schimbul activ Na^+/K^+ , co-transportul $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ și canalele de potasiu sunt foarte asemănătoare cu mecanismele folosite de celulele renale pentru reglarea transportului unidirecțional de potasiu. Acest lucru este posibil prin plasmarea canalelor de potasiu și a altor transportori de potasiu, selectiv, în membranele celulare bazolaterale sau lumenale. Prin acest amplasament strategic al elementelor transportoare, celulele renale își controlează potasiul conținut și volumul celular.

D. ROLUL CANALELOR RENALE SELECTIVE ÎN REGLAREA TRANSPORTULUI DE K

Transportul celular al potasiului la nivel renal implică corelarea activității ATP-azei (care duce la captarea lui intracelulară) cu căile pasive de pierdere de potasiu. Căile pasive

sunt canalele de potasiu, care au conductivitate selectivă pentru acești ioni, aflându-se sub controlul ATP-azei Na^+/K^+ .

1. Canalele potasiu-selective din celulele epiteliale sunt canale rapide care transportă potasiu unidirecțional și participă la procesul de menținere a volumului celular sau a conținutului electrolitic celular. Canalele de potasiu care sunt conținute în aceleași membrane ca și ATP-aza H^+/K^+ sau ATP-aza Na^+/K^+ previn aportul continuu al potasiului la nivelul pompei respective, iar canalele de potasiu din membrana apicală mediază transportul secretor unidirecțional al potasiului.

2. Tubul proximal reabsoarbe potasiu prin căile paracelulare; nu joacă un rol important în reglarea secreției K. Lichidul este transportat printr-un gradient osmotic stabilit de ATP-aza Na^+/K^+ bazolaterală. Reciclarea potasiului la nivelul membranei bazolaterale este în concordanță cu necesitățile pompei Na^+/K^+ .

Pompa Na^+/K^+ și canalele de potasiu sunt cuplate via ATP: când crește activitatea pompei pentru sodiu, raportul ATP/ADP (adenozin 5'-difosfat) scade pe măsură ce ATP suplinește energia pompei. Raportul ATP/ADP scăzut activează canalele pentru potasiu, acesta ieșind din celulă sub un gradient electrochimic. În contrast, potasiul intracelular este conservat prin reducerea turnover-ului ATP-azei Na^+/K^+ , deoarece creșterea ATP inhibă canalele pentru potasiu, iar acesta părăsește celula.

3. Ramul ascendent al ansei Henle, ca și tubul proximal, conține o pompă de sodiu bazolaterală și canale pentru potasiu, acestea permițând recircularea potasiului de-a lungul membranei apicale. Ramul ascendent al ansei Henle conține un cotransportor luminal $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ care, împreună cu canalele apicale pentru sodiu, permit medierea secreției și reabsorbției potasiului. Deoarece potasiul se află într-un echilibru electrochimic, secreția sa va fi crescută prin deschiderea canalelor din membrana luminală și închiderea celor din membrana bazolaterală.

4. Tubul colector cortical - este specializat în secreția de potasiu, care este modulată prin reglarea canalelor din membrana luminală și a celor din membrana bazolaterală. Densitatea acestor canale crește proporțional cu creșterea potasiului din dietă și cu un eventual exces mineralocorticoid. Mineralocorticoizii și vasopresina cresc conductanța apicală pentru potasiu prin creșterea numărului pe mai multe canale.

Reglarea canalelor de potasiu din membrana bazolaterală a tubului colector cortical este dependentă de pH.

5. Rezumat asupra metabolismului potasiului

În hiperkalemia experimentală rata filtrării potasiului poate fi redusă prin clamparea aortei; dacă excreția sodiului este menținută (prin administrarea de soluții care conțin sodiu), excreția potasiului rămâne constantă prin combinarea secreției de potasiu la nivelul nefronului distal cu reabsorbția sa aproape completă de la nivelul tubului proximal.

Majoritatea potasiului filtrat glomerular este reabsorbită în tubul proximal, în timp ce majoritatea potasiului excretat rezultă din secreția în porțiunile distale ale nefronului.

E. FACTORI CARE REGLEAZĂ EXCREȚIA POTASIULUI

1. Sistemul de feed-back potasiu-aldosteron

a. Ingestia de potasiu crește kalemia care stimulează secreția de aldosteron din cortexul adrenal. Ulterior aldosteronul acționează la nivel renal pentru creșterea ratei de excreție a potasiului, readucând kalemia la valori normale.

Celulele țintă asupra cărora acționează aldosteronul sunt celulele principale din porțiunea terminală a tubului distal și a tubului colector cortical; în ramul ascendent al ansei Henle sunt situate adăugări pentru acțiunea hormonilor mineralocorticoizi.

În deficiența cronică de mineralocorticoizi (boala Addison) scade excreția potasiului și crește kalemia, dar există alte **mecanisme kaliuretice compensatorii** care implică două segmente tubulare:

- se reduce reabsorbția potasiului la nivelul ansei Henle;
- în **dietele bogate în potasiu** celulele nefronului distal își adaptează capacitatea lor de a secreta potasiu, chiar în absența completă de aldosteron.

- b. în cazul **reducerii potasiului din dietă** scade secreția distală prin două mecanisme:
- un **răspuns acut**, care apare în primele 24 de ore ale restricției potasice din dietă și se caracterizează prin reducerea nivelului de mineralocorticoizi.
 - **răspuns la 72 ore**, caracterizat prin faptul că nu mai scade nivelul plasmatic al mineralocorticoizilor, dar continuă să fie stimulată conservarea K.

În timp ce răspunsul acut la depleția potasică depinde de scăderea secreției sale, care este dependentă de aldosteron, răspunsul cronic este independent de aldosteron. Activarea ATP-azei H^+/K^+ este responsabilă de reabsorbția potasiului în stările de depleție potasică; ionii de potasiu sunt reabsorbiți la schimb cu cei de hidrogen la nivelul membranei apicale de către o subpopulație celulară de la nivelul tubilor colectori corticali și cei colectori din medulara externă. În ciuda acestor eforturi renale, conservarea potasiului este insuficientă pentru a preveni pierderile mici, ulterioare, ale acestui ion. Frecvent balanța potasiului se negativează în dieta prelungit săracă în potasiu.

2. pH-ul plasmatic

- **Acidoza metabolică sau respiratorie** reduce excreția potasiului și crește kalemia, în timp ce în condițiile prezenței alcalozei se produce creșterea excreției potasiului și reducerea concentrației sale plasmatice.

- **Reducerea pH-ului plasmatic** scade capacitatea tubului distal de a secreta potasiu prin efectul inhibitor celular al acidozei asupra captării active a potasiului de la nivel bazolateral și prin reducerea permeabilității apicale pentru potasiu. Prin scăderea potasiului intracelular în tubul distal și scăderea permeabilității apicale pentru acest ion, crește secreția potasiului spre lumen.

- Când pH-ul urinar scade, NH_3 este reținut în nefronul distal, iar H^+ se elimină ca NH_4^+ ; hiperkalemia inhibă, iar hipokalemia stimulează producerea renală de NH_3 . Depleția potasică stimulează producerea de NH_3 , favorizează secreția H^+ și crește pH-ul sanguin. Acțiunea mineralocorticoizilor este de a crește secreția H^+ din nefronul distal; instalarea hiperkalemiei și acidozei depind și de nivelul lor circulant. În deshidratări severe kalemia crește deoarece efectul său inhibitor asupra secreției NH_3 induce acidoză. Această tendință este contrabalansată de efectul stimulator direct al mineralocorticoizilor asupra secreției H^+ . În absența modificărilor adaptative ale nivelului plasmatic aldosteronic (boala Addison) apar hiperpotasemia (secreție potasică redusă distal) și acidoza (supresia formării NH_3 și a secreției distale H^+).

3. Expansiunea volemică - creșterea ratei fluxului urinar

- Un important stimul al secreției potasiului este **rata fluxului la nivelul tubului distal** și a **tubului colector**. Rata secreției crește pe măsură ce la acest nivel ajunge un flux mai crescut; de aici kaliureza frecventă după încărcare salină.

- Dacă se administrează cronic aldosteron sau deoxicorticosteron acetat pot apărea două răspunsuri:

- în timpul primei zile excreția de sodiu este redusă, iar cea de potasiu este crescută; acestea sunt efectele tipice ale acțiunii mineralocorticoizilor asupra nefronului distal.

- după tratament steroid prelungit retenția de sodiu se oprește, dar este menținută excreția crescută de potasiu. Acest fenomen de „salvare” a pierderii de sodiu este dat de expansiunea volemică secundară și de creșterea RFG și inhibiția reabsorbției proximale de clorură de sodiu și apă. Ajungând mai mult sodiu și lichid la nivelul tubului distal, o parte din sodiu „scapă” reabsorbției (în ciuda nivelelor crescute de steroizi) pentru a restabili balanța sodiului. Fluxul distal crescut duce la creșterea efectului mineralocorticoid asupra excreției de potasiu, ceea ce conduce la pierderi ale acestuia. Scăderea gradată a excreției potasice poate fi inițiată de activarea reabsorbției sale renale ca răspuns la hipokalemie.

- Substanțele care cresc fluxul urinar, ca anumiți ioni neabsorbabili (nivele plasmatice crescute de fosfați, sulfăți și bicarbonat, alcaloza metabolică și zaharurile puțin reabsorbabile ca manitolul) au un puternic efect kaliuretic. Kaliureza care apare la administrarea mai multor diuretice este legată tot de creșterea ratei fluxului distal. Furosemidul, bumetanida și tiazidicele cresc excreția potasiului prin stimularea secreției acestuia prin creșterea fluxului în tubul distal și cel colector cortical.

4. Hormonul antidiuretic

ADH (vasopresina) crește permeabilitatea pentru apă și reduce rata fluxului urinar. Deoarece ADH scade volemia, la valori plasmatică reduse ale ADH kaliureza are valori joase. Reducerea fluxului tubular distal și colector cortical de către ADH crește concentrația ionilor de sodiu în lichidul tubular, ceea ce va facilita secreția potasiului. ADH crește direct secreția de potasiu în tubul distal și cel colector cortical prin activarea canalelor apicale ale acestora.

5. Interacțiunea dintre rata fluxului și alți factori reglatori ai transportului de potasiu

Există o interacțiune complexă între factorii care influențează **direct** transportul potasiului la nivelul sediilor sale secretorii și acei factori care controlează secreția de potasiu **indirect** prin modularea ratei fluxului urinar.

- Acidoza metabolică crește secreția de potasiu în porțiunea inițială a tubilor colectori și reduce reabsorbția proximală de sodiu și apă; cantitatea de sodiu și apă care ajunge la nivelul nefronului distal este crescută și stimulează secreția potasică. Cele două efecte opuse pot conduce la kaliureză dacă predomină efectul de flux. În cazul reducerii acute a volumului extracelular, reabsorbția proximală a apei crește și reduce rata fluxului distal. Aceasta ar reduce secreția distală de potasiu dacă nu ar exista o creștere simultană a aldosteronului stimulator pentru secreția distală de potasiu. Reducerea aportului de apă crește nivelul seric al ADH, care va stimula reabsorbția distală a apei; fluxul distal și secreția distală de K^+ scad. ADH crește direct secreția de potasiu în nefronul distal, anulând parțial reducerea secreției de potasiu, care ar fi secundară reducerii fluxului distal.

- În situațiile descrise este comună **tendința de disociere** dintre balanța potasiului, modificările balanței sodiului (volumul lichidului extracelular) și metabolismul apei. Nu întotdeauna există opoziție între efectul direct al secreției potasiului și efectul legat de flux. La un aport crescut de potasiu, reducerea reabsorbției proximale a apei și stimularea secreției distale de potasiu acționează crescând secreția acestuia; în cazul instalării alcalozei metabolice, când la nivelul tubului distal ajunge o mare cantitate de bicarbonat, secreția de potasiu va fi stimulată nu numai prin creșterea fluxului distal, dar și prin efectul direct al alcalozei.

F. MECANISMELE CELULARE ALE TRANSPORTULUI DE POTASIU

1. Tubul proximal

- În tubii proximali are loc reabsorbția unei mari părți a K din cantitatea filtrată. Membrana bazolaterală conține ATP-aza Na^+/K^+ și canale transportoare pentru K . Aceste canale există și în membrana apicală. **Concentrația de potasiu** este menținută printr-un echilibru electrochimic de la nivelul celulelor membranare bazolaterale și apicale prin pompele bazolaterale Na^+/K^+ . Datorită marii permeabilități pentru potasiu a celulelor membranei bazolaterale, majoritatea potasiului intracelular este reciclată la nivelul acestei membrane, doar o mică parte din el pierzându-se din celulă spre lumen. Nu s-a observat secreție de potasiu la nivelul tubului proximal; conductanța mică pentru potasiu a membranei apicale se datorează generării unui potențial electric. Canalele apicale pentru potasiu răspund la creșterea volumului celular.

- Potasiul din primele două treimi ale tubului proximal are aceleași valori cu cele plasmatică. Deoarece tubul proximal are un epiteliu fenestrat, o mare parte a lichidului tubular este reabsorbită izosmotic, parțial prin căile paracelulare. Potasiul este antrenat în această reabsorbție și transportat pasiv la nivelul epiteliului tubular. Ionii de potasiu pot fi reabsorbiți și prin difuziune, mai ales în segmentul terminal al tubului proximal unde există un potențial electric intraluminal pozitiv.

2. Ansa Henle

Prin mecanismul de reciclare a potasiului, acesta este concentrat în medulara interstițială, ceea ce creează forțe pasive care favorizează intrarea potasiului în lumenul ramului descendent al ansei Henle prin căi paracelulare.

Spre deosebire de tubul proximal, ramul ascendent al ansei Henle este **aproape impermeabil pentru apă**. Sodiul este transportat activ din celulă în sânge cu ajutorul pompei

Na^+/K^+ din membrana bazolaterală și cotransportat ca $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ în membrana apicală, din sânge spre celulă. Rezultatul este transportul net al NaCl și K^+ în timp ce apa diluează lichidul din lumen. O forță adițională pentru transportul de potasiu prin căile paracelulare este potențialul electric intraluminal pozitiv.

- În membrana bazolaterală potasiul este transportat **activ** din sânge în celulă prin pompa Na^+/K^+ . Deoarece potasiul intracelular se află sub un echilibru electrochimic, el poate trece **pasiv** din celulă spre sânge, fie prin căile conductive, fie având drept cotransportor KCl . În membrana luminală, potasiul este transportat în celulă printr-un cotransportor neutru electric $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ și este **reciclat** înapoi în lumen prin căile conductive din membrana apicală. Acest curent celulă-lumen al potasiului contribuie la menținerea potențialului luminal pozitiv.

- **Mineralocorticoizii** reglează transportul de sodiu și potasiu; adrenalectomia reduce rata absorbției atât a sodiului, cât și a potasiului și duce la apariția unor mari cantități de sodiu și potasiu la nivelul tubului distal; administrarea de aldosteron corectează această disfuncție; glucocorticoizii sunt ineficienți. Mineralocorticoizii induc o creștere **adaptativă** a activității ATP-azei Na^+/K^+ din membrana bazolaterală situată în porțiunea medulară a ramului ascendent al ansei Henle.

- **Vasopresina** activează atât canalele apicale pentru potasiu, cât și pompa Na^+/K^+ bazolaterală. Acțiunea vasopresinei asupra canalelor apicale pentru potasiu accelerează reciclarea acestuia și asigură adăugarea de potasiu cotransportului luminal $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$.

- **Furosemidul, butametanida și alte diuretice de ansă** acționează la nivelul ramului ascendent al ansei Henle, inhibând reabsorbția sodiului, potasiului și clorului. Rezultatul: creșterea cantității acestor ioni la nivelul nefronilor distali cu eliminare urinară crescută.

3. Nefronul distal

a. Celulele principale și intercalate din ductul colector cortical

Tubul colector cortical este format din două tipuri celulare distincte: **celulele principale** implicate în absorbția sodiului și secreția potasiului; **celulele intercalate** cu rol în transportul ionilor de hidrogen și al bicarbonatului.

- Sodiul este transportat activ din celulă în sânge via pompa Na^+/K^+ din membrana bazolaterală. În membrana apicală, sodiul este reabsorbit pasiv din sânge în celulă printr-un gradient electrochimic favorabil la nivelul canalelor de sodiu. Potasiul este transportat activ din sânge în celulă cu ajutorul pompei Na^+/K^+ . Odată ajuns în celulă, potasiul poate recircula prin căile conductive din membrana bazolaterală sau poate fi secretat la nivelul canalelor selective pentru potasiu din membrana apicală. Deoarece căile conductive apicale pentru potasiu sunt mult mai mari decât cele din membrana bazolaterală, transportul acestuia, în aproape toate condițiile, are loc dinspre celulă spre lumen. Celulele principale secretă potasiu; permeabilitatea apicală pentru sodiu și gradientul de sodiu, orientat lumen $\rightarrow$ celulă, depolarizează membrana și, astfel, generează forțe favorabile care facilitează mișcarea potasiului spre lumen. Aceste celule au doar o capacitate redusă de transport al sodiului și potasiului în absența mineralocorticoizilor.

- Conservarea potasiului este rezultatul reducerii secreției și al activării reabsorbției. Stimularea ATP-azei K^+/H^+ tubulare explică conservarea potasiului și creșterea reabsorbției bicarbonatului în timpul depleției potasice.

b. Mecanismul de acțiune al hormonilor mineralocorticoizi

Aldosteronul stimulează transportul sodiului și potasiului prin **creșterea numărului de pompe Na^+/K^+ în membrana bazolaterală**. Pompa Na^+/K^+ a membranei bazolaterale transportă 3Na^+ din celulă în sânge și 2K^+ din sânge în celulă; va rezulta o încărcătură pozitivă la nivelul membranei bazolaterale, fapt ce conferă proprietăți „electrogenice” acestui transport. Aceasta determină doar în parte negativitatea relativă a interiorului celulei față de sânge; de asemenea, mărimea potențialului electronegativ intracelular este determinată de activitatea pompei din membrana bazolaterală.

Acțiunea mineralocorticoizilor asupra transportului de potasiu în ductul colector are loc în două faze:

- **inițial**, după intrarea în celulă, aldosteronul induce sinteza de noi proteine cu acțiune specifică atât pe pompa bazolaterală, cât și pe cea apicală: creșterea permeabilității pentru Na a membranei apicale → creșterea intrării Na în celulă → stimularea pompei bazolaterale; în același timp, o altă proteină activează simultan pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ din membrana bazolaterală și canalele de K din membrana apicală.

- **tardiv**, după 24 ore, are loc o stimulare mult mai puternică și prelungită a pompei bazolaterale $\text{Na}^+ - \text{K}^+$; aceasta coincide cu creșterea activității și a suprafeței de acțiune a ATP-azei din membrana bazolaterală. Aceste efecte tardive pot fi atenuate prin scăderea aportului de Na în tubii colectori sau prin administrarea de amilorid.

● Specificitatea țesuturilor țintă ale mineralocorticoizilor depinde de 11-beta hidroxisteroid-dehidrogenaza, care este localizată în același loc cu segmentele aldosteron sensibile ale nefronului; această enzimă convertește cortizolul și corticosteronul în metaboliți cu afinitate foarte slabă pe receptorii mineralocorticoizilor, ceea ce permite aldosteronului să se lege eficient de receptorii mineralocorticoizilor, chiar dacă nivelul lui plasmatic este de circa 2 ori mai mic decât al cortizolului și corticosteronului. Inhibiția enzimei poate duce la un exces aparent de mineralocorticoizi deoarece glucocorticoizii nu mai pot fi opriți de a se lega de receptorii mineralocorticoizilor.

Concluzie - efectul mineralocorticoizilor asupra **ductului colector**:

- creșterea permeabilității apicale pentru Na și depolarizarea diferenței de potențial electric apical;

- creșterea activității pompei bazolaterale cu creșterea concentrației celulare a K;

- ieșirea K prin membrana apicală la o rată mai mare decât rata cu care este pompat în celulă prin schimb Na^+ / K^+ .

c. Secreția K la nivelul ductului colector cortical poate fi stimulată și de factori independenți de mineralocorticoizi

- **dieta foarte bogată în K** - creșterea excreției de K cu o creștere doar modestă a K seric; mecanisme: creșterea activității ATP-azei Na-K în membrana bazolaterală, creșterea conductanței pentru Na și pentru K în membrana apicală;

- **glucocorticoizii** cresc secreția K în nefronul distal prin creșterea ratei fluxului la nivel distal, secundar creșterii RFG și a excreției de apă.

G. CONTROLUL EXTRARENAL AL POTASIULUI (homeostazia internă a potasiului)

1. Generalități

Concentrația K intracelular o depășește cu mult pe cea a potasiului extracelular. Raportul K intracelular/K extracelular are rol vital în procesele din toate celulele, K^+ fiind foarte important în determinarea potențialului electric de-a lungul membranei plasmactice.

O persoană de 70 kg conține în organism aproximativ 3600 mEq K^+ :

- 98% intracelular (150 mEq/l - majoritatea în mușchi)

- 2% (70 mEq) extracelular la o concentrație de 3,5-5 mEq/l; 1/4 (17 mEq) este conținut în plasmă.

Acest gradient potasic este menținut prin ATP-aza $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ situată în membrana celulară. Gradientul transcelular al K^+ este influențat de următorii factori:

Factor	Efect pe potasiu
Insulina	crește influxul
Beta catecolamine	cresc influxul
Alfa catecolamine	scad influxul
PTH	scad influxul
Acidoza	scad influxul
Alcaloza	crește influxul
IRC	crește influxul
Medicamente	vezi tabel următor
Hiperosmolaritate	crește efluxul

Datorită concentrației mari a K^+ intracelular, modificările K^+ total al organismului duc la modificări relativ mici ale K^+ intracelular. În contrast, concentrația K^+ extracelular se modifică în limite mari, între 2-9 mEq/l. Potențialul membranar depinde de K^+ extracelular.

2. Insulina

Stimulează influxul K^+ (și efluxul Na^+) în mușchii scheletici, ficat, adipocite, alte celule chiar în absența transportului glucozei; după legarea de receptorul specific, accelerează transportul cationilor monovalenți prin stimularea ATP-azei Na^+/K^+ printr-un mecanism dependent de cAMP (procesul este blocat de ouabaină care inhibă ATP-aza Na^+/K^+).

Infuzia de insulină crește preluarea K^+ , inițial în teritoriul splanhnic datorită disponibilității hepatice mai mari (nivel sanguin portal crescut de insulină); după aproximativ 1 oră, acțiunea se manifestă și în țesuturile periferice. Mușchiul scheletic, rezervorul principal al K^+ în organism, reprezintă sediul principal al acțiunii insulinei.

Acțiunea hipopotasemică a insulinei este dependentă de doză.

Importanța insulinei în reglarea extrarenală a potasemiei este demonstrată când organismul este privat de insulină (la diabetici sau la nondiabetici cu IRC apare hiperpotasemie).

În DZ insulinodependent, la hiperpotasemie concură mai mulți factori: hipoinsulinemia, hiperglicemia, acidoza, hipoaldosteronismul; chiar în cetoacidoza diabetică severă, caracterizată prin pierderi importante gastrointestinale și renale de K^+ , K seric este normal sau crescut.

Încărcarea cu K stimulează direct eliberarea insulinei din pancreas la nondiabetici.

3. Catecolamine

Scad K^+ seric, dar nu prin kaliureză (pe care epinefrina administrată i.v. o reduce), ci prin creșterea influxului de K^+ în celule, în special în mușchii scheletici; efectul este independent de insulină sau aldosteron. Mecanismul de acțiune: stimularea sistemului nervos simpatic.

Epinefrina produce hipopotasemie prin acțiune pe beta receptorii adrenergici, în special pe beta 2 receptori; hipopotasemia produsă de epinefrină poate fi prevenită prin propranolol și timolol (beta blocante neselective) și mai puțin prin metoprolol și atenolol (beta 1 blocante parțial selective) și mult prea puțin prin proctolol (beta 1 blocant specific). Salbutamolul și terbutalina (beta 2 agonști) scad K^+ seric. Labetalolul (alfa și beta blocant) crește K^+ seric.

Medicamente care influențează homeostazia extrarenală a potasiului

Medicament	Efect pe K^+ seric
- insulina	scade
- beta agonști neselectivi	
epinefrina	fără efect la doze uzuale
izoproterenol	
- beta blocanți neselectivi	
propranolol	crește
timolol	crește
nadolol	crește
- beta 1 blocanți parțial selectivi	
metoprolol	creștere ușoară
atenolol	creștere ușoară
- beta 1 blocanți specifici	
proctolol	efect mic la doze uzuale
- beta 2 agonști specifici	
albuterol	scade
terbutalina	scade
salbutamol	scade

- alfa și beta blocanți	
labetalol	poate crește
- alfa agonști selectivi	
fenilefrina	poate crește
- dobutamina	scade
- bicarbonat de Na	scade
- succinilcolina	crește
- arginina HCl	crește
- glicozizii cardiaci (în doze toxice)	crește
- blocante de calciu	
diltiazem	scade
nifedipina	scade
verapamil	scade
- metoclopramid i.v.	scade
- teofilina(toxic)	poate scădea
- manitol	crește
- chimioterapice	crește

Stimularea beta2 receptorilor crește influxul K^+ prin stimularea ATP-azei Na^+/K^+ (mecanism intermediar - stimularea adenilciclazei cu creșterea producției de cAMP).

Influxul intracelular de K crește și K^+ seric scade la creșteri modeste ale epinefrinei serice: IMA, intervenții chirurgicale, exercițiu fizic intens (hiperpotasemia ce se dezvoltă în cursul efortului fizic intens este reglată de creșterea epinefrinei serice; stimularea beta adrenergică protejează împotriva hiperpotasemiei extreme în timpul unui efort fizic intens). În IMA, hipopotasemia indusă de creșterea nivelului catecolaminelor se însoțește de risc crescut de aritmii ventriculare maligne (FiV, TV); administrarea de beta blocante protejează împotriva aritmiilor.

Alte boli în care apare secreție excesivă de catecolamine asociată cu hipopotasemie: traumatisme cerebrale severe, delirium tremens, AVC.

Hipopotasemia poate complica tratamentul cu beta 2 agonști al bronhospasmului; la astmatici atât aminofilina, cât și medicamentele beta adrenergice produc hipopotasemie; miofilinul crește acțiunea beta adrenergică a adrenalinei endogene; hipopotasemia (semn comun în intoxicațiile cu teofilină) produce modificări ECG tipice.

Tratamentul cronic cu beta blocante se însoțește de o creștere cu 10-15% a K^+ seric. La pacienții cu risc de hiperpotasemie (DZ, hipoaldosteronism, IRC) sunt de preferat beta 1 blocantele cardioselective decât cele neselective.

Dintre catecolaminele sintetice, **dobutamina** are efectul cel mai puternic de reducere a K^+ seric (dobutamina este beta 1, beta 2 agonist); hipopotasemia indusă de dobutamină poate agrava aritmiile ventriculare.

În tratamentul hiperpotasemiei se pot utiliza beta agonști, în special în paralizia periodică, în care episoadele de slăbiciune musculară se asociază cu eliberare mare de K din mușchii scheletici.

La pacienții cu IRC și hiperpotasemie severă se poate folosi ca tratament adjuvant albuterol sub formă de inhalatii.

Fenilefrina (alfa agonist pur) administrată i.v. crește potasiul seric prin scăderea influxului de K în mușchi; administrarea de **alfa blocante (fentolamină)** blochează acest efect. Creșterea K seric în timpul efortului fizic intens este redusă prin alfa blocadă.

Alterarea activității adrenergice apare în **hipertiroidism**. Hormonii tiroidieni cresc activitatea ATP-azei Na^+/K^+ în multe țesuturi și astfel cresc influxul K . În tireotoxicoză apare frecvent hipopotasemie; în hipotiroidism → hiperpotasemie.

4. Aldosteronul

Acțiunea asupra homeostaziei potasiului se produce în principal prin kaliureză. Nu s-a evidențiat o modificare importantă a K^+ seric datorată acțiunii mineralocorticoizilor asupra celorlalte organe, deși experimental ar stimula influxul intracelular de K .

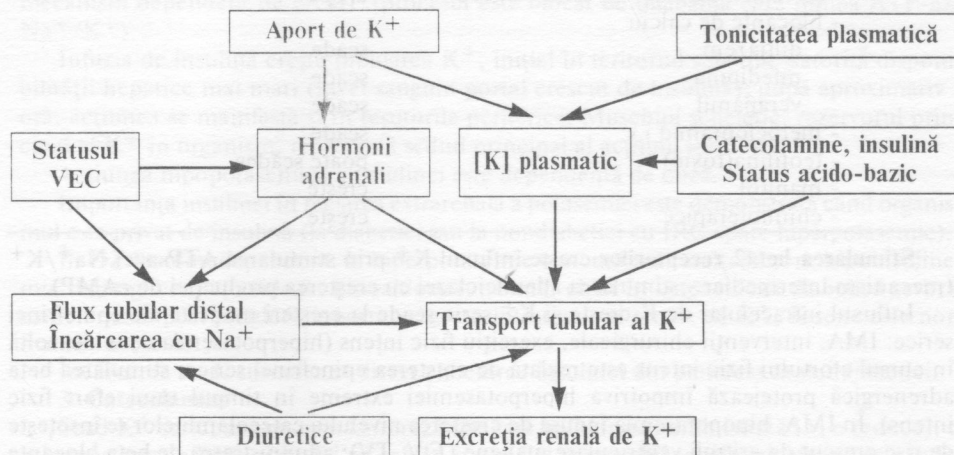
Creșterea K^+ seric stimulează secreția de aldosteron, ceea ce determină creșterea kaliurezei.

5. Parathormonul

Efectul asupra homeostaziei K se exercită **indirect**, prin efectul asupra Ca intracelular. Creșterea concentrației Ca intracelular determină creșterea efluxului de K prin creșterea permeabilității membranei pentru K, având ca efect hiperpotasemia.

Paratiroidectomia îmbunătățește toleranța la K în IRC.

Factorii care influențează excreția urinară a potasiului



VEC = volum extracelular

6. Echilibrul acidobazic

a. Generic: acidoza metabolică produce hiperkalemie, alcaloza metabolică predispune la hipokalemie; mecanisme - creșterea efluxului potasiului (în acidoză) și invers în alcaloză.

b. Clinic există o corelație slabă între pH-ul sanguin și K seric; acidoza respiratorie are efect slab asupra K seric. Dintre acidozele metabolice, efectul H^+ asupra K^+ depinde parțial de anionii crescuți în sânge: creșterea acizilor organici (acid acetic, acid lactic, acid beta hidroxibutiric) produce modificări mai mici ale potasemiei decât creșterea acizilor minerali (de exemplu HCl).

Exemple clinice:

- în DZ decompensat, deficiența de insulină combinată cu acidoza metabolică contribuie la hiperpotasemie;
- în acidoza lactică: depleția de volum, azotemia prerenală participă și ele la hiperpotasemie, dar în acidoza lactică (apărută după convulsii generalizate) K seric nu este crescut;
- în cetoacidoza alcoolică K seric este de obicei normal, probabil datorită efectului hipokalemic al stimulării simpatoadrenergice.

c. Raportul dintre creșterea K seric și scăderea pH-ului sanguin

Aproximativ 1/2 din capacitatea tampon a H^+ a organismului este asigurată de proteinele intracelulare (încărcătură electrică negativă) tamponate de K^+ intracelular; când se produce o încărcare acidă a organismului are loc tamponarea acestuia de către proteinele intracelulare, cu ieșirea K din celulă; ca urmare, cantitatea de acizi tamponați este cea care influențează ieșirea K mai mult decât pH-ul arterial. Aceasta explică de ce clinic mai mult bicarbonatul extracelular decât pH-ul arterial este considerat a avea efect asupra K seric: când se administrează acizi i.v., bicarbonatul seric scade în timp ce pH-ul arterial este menținut constant, iar K seric crește.

Gradul hiperpotasemiei în timpul acidozei cronice depinde și de excreția renală de K. **Alcaloza** determină hipopotasemie (atât alcaloza metabolică, cât și cea respiratorie); alcaloza hipocapnică severă cu hipopotasemie marcată este observată la pacienții hiperventilați; la aceștia riscul de aritmii cardiace este crescut.

7. Insuficiența renală

În IRC, depășirea mecanismelor adaptative renale de reglare a potasemiei este urmată de activarea mecanismelor compensatorii extrarenale.

Mai mulți factori contribuie la dereglarea homeostaziei potasiului:

- **scăderea activității ATP-azei Na^+/K^+** , ceea ce determină scăderea influxului de K în mușchi (mecanism: inhibiție directă sau scăderea sintezei situsurilor pompei).

- **HPTH** scade secreția K stimulată de insulină.

- **la dializații cronice**, răspunsul hiperkalemic la stimulare alfa adrenergică este exagerat; efectul de scădere a K seric de către epinefrină este blocat, dar răspunsul hipokalemic la stimulare beta 2 agonistă este păstrat.

- **acidoza metabolică**

Scăderea influxului K nu se datorează creșterii K intracelular, întrucât K total al organismului, cât și K intracelular sunt normale sau scăzute în IRC.

Supresia activității pompei Na^+/K^+ ATP-azice explică scăderea K celular din mușchii scheletici și scăderea efluxului Na din eritrocite. Dializa nu îmbunătățește influxul alterat al K.

8. Balanța externă a potasiului

IRC este singura afecțiune în care coexistă alterări independente ale homeostaziei interne și externe ale K. La pacienții cu depleție de potasiu secundară unei cetoacidoze diabetice sau unor vărsături severe scăderea concentrației K celular poate afecta balanța internă a K: depleția severă de K scade activitatea pompei celulare ATP-ază Na^+/K^+ .

Depleția de potasiu produce inițial scăderea rapidă a K seric cu 25%, dar K total al organismului scade doar cu 5-10% (scăderea K extracelular este mai mare decât a K intracelular); scăderea K extracelular hiperpolarizează celulele. În continuare, când depleția de K este mult mai severă, scăderea K intracelular este mai mare decât scăderea K extracelular; în plus, în depleția de K, reintrarea K în mușchii scheletici este alterată, contribuind la pierderea de K. Celulele tind să se depolarizeze și apar simptomele de slăbiciune musculare și paralizie. Când se administrează K, creșterea se produce inițial mai mult intracelular și mai puțin seric; pe măsură ce K total al organismului crește, rata intrării K în celule scade și rămâne mai mult K extracelular, așa încât poate exista riscul de hiperpotasemie.

Nivelul K seric este un indice imprecis pentru estimarea terapiei, dar util în faza tardivă a terapiei hiperpotasemiei.

9. Medicamente

- Riscul de hiperpotasemie când se administrează **diuretice antialdosteronice** asociat cu suplimente de K este mic, cu excepția bolnavilor cu risc de hiperkalemie.

- **Succinilcolina**, depolarizant muscular, poate produce o creștere mică și tranzitorie a K seric, prin creșterea efluxului K din mușchii depolarizați.

- **Arginina HCl**, administrată i.v. pentru corecția alcalozei metabolice, poate produce acidoză hiperpotasemică. Creșterea K nu este mare la normali, dar poate fi semnificativă în IRC (unde excreția K este scăzută) sau la hepatici (la care metabolizarea argininei este afectată).

- **Glicozidii tonocardiaci** în doze toxice pot produce hiperpotasemie prin blocarea pompei Na^+/K^+ .

- **AINS** produc hiperpotasemie prin efectul antikaliuretic.

- **Litiul** poate înlocui K intracelular din eritrocite și mușchi scheletici, dar produce hiperpotasemie numai în doze toxice.

- **Blocanțele de calciu** scad K seric prin scăderea efluxului K prin canalele potasice dependente de calciu.

● **Metoclopramida**, blocant dopaminergic, scade ușor K seric când este administrat i.v. (nu când este administrat per os).

10. Alți factori

● **Hiperosmolaritatea** crește ieșirea K din celulă prin scăderea volumului intracelular. Creșterea tonicității cu 10 mOsm/kg în timpul episoadelor hiperglicemice duce la o creștere a K seric intracelular cu 0.5 mEq/l.

Importanță clinică

- la diabeticii decompensați, osmolaritatea plasmatică poate crește cu 40-50 mOsm/kg în timpul episoadelor hiperglicemice;

- la pacienții tratați cu doze mari de manitol pentru edem cerebral sau pentru prevenirea IRA.

● **Necroza celulară masivă** duce la eliberare de K în circulație și poate produce hiperpotasemie la cei la care excreția renală a K este alterată.

● În **traumatismele musculare** severe se asociază frecvent **rabdomioliză** și IRA.

● Distrucție musculară importantă cu hiperpotasemie (chiar în absența IRA) poate apărea și în diferite **stări catabolice**: sepsis, arsuri, intervenții chirurgicale mari, în timpul tratamentului chimioterapic cu distrugere accelerată a unor tumori leucemice.

● În stările de **hemoliză acută**, **tromboze venoase profunde**, **cancere metastatice** poate apărea hiperpotasemie tranzitorie.

H. HIPOKALEMIA ȘI HIPERKALEMIA

1. Generalități

Potasiul este un ion predominant **intracelular** (normal 150mEq/l).

● **K total** al organismului reprezintă 58 mEq/kg la bărbați și 45 mEq/kg la femei. K total al organismului scade cu vârsta, datorită scăderii raportului mușchi/grăsime (este cu 20% mai mic la vârstnici).

● **Termenul de depleție** (deficiență) de K se referă la o pierdere de K care determină scăderea K intracelular. Scăderea K total al organismului în paralel cu scăderea masei musculare, fără modificarea nivelului K intracelular, nu reprezintă o depleție de K.

● **K seric normal** variază între 3.5-5 mEq/l; **hipokalemie**: scăderea sub 3,5 mEq/l; **hiperkalemie**: creșterea peste 5 mEq/l.

Depleția pură de K se însoțește și de scăderea K seric, existând o corelație între mărimea deficitului de K și scăderea K seric: orice deficit de 350 mEq din K total al organismului se însoțește de scăderea cu aproximativ 1 mEq/l a K seric; și relația inversă este valabilă: orice creștere a K total al organismului cu 200 mEq duce la creșterea K seric cu 1 mEq/l.

● **Ingestia zilnică** de K într-o dietă normală este de 20-700 mEq/zi. Balanța K este menținută de rinichi, care excretă 99% din K ingerat și își modifică rata de excreție în funcție de cantitatea de K ingerată.

HIPOKALEMIA

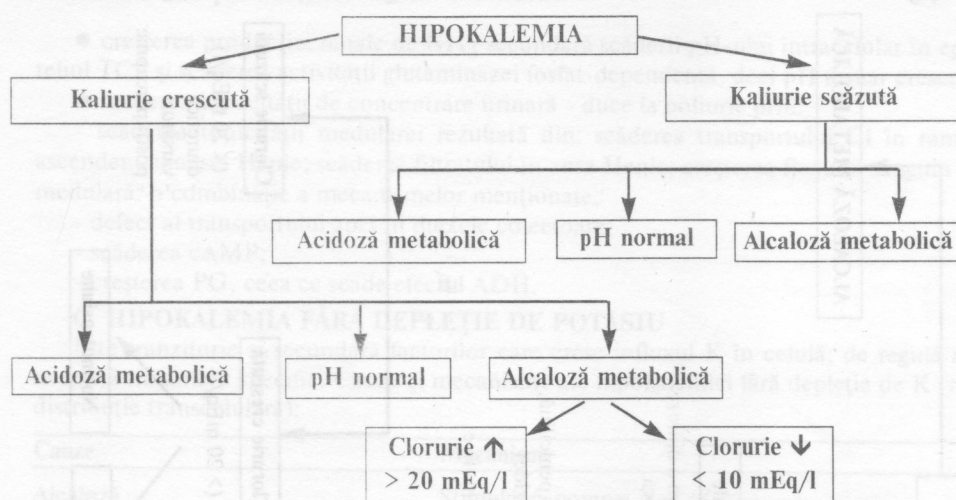
A. CLINIC

Hipokalemia rezultă din alterarea distribuției transcelulare a K și/sau din depleția de K. Simptomatologia hipokalemiei rezultă din scăderea raportului K intracelular/K extracelular care modifică polarizarea membranei, ceea ce duce la modificarea funcției țesuturilor excitabile (nervi, mușchi); pierderea a > 10% din potasiul total este totdeauna simptomatică.

1. Hipokalemia ușoară (3-3.5 mEq/l) cu un deficit de K între 150-350 mEq evoluează cu oboseală, crampe musculare, rar mialgii; la pacienții tratați cu tonicardice există risc de aritmii ventriculare (în special la cei cu IMA); datorită scăderii eliberării insulinei poate apărea ușoară intoleranță la glucoză.

2. Depleția moderată (K seric între 2.5-3 mEq/l) cu un deficit de 350-550 mEq, se manifestă prin:

- hipoaldosteronism, hiperreninemie, hipoinsulinemie;
- rabdomioliză datorată, în parte, absenței vasodilației induse de efort;



- constipație prin scăderea motilității gastrointestinale;
- poliurie, polidipsie prin scăderea capacității de concentrare urinară;
- la cei cu boli hepatice preexistente poate apărea encefalopatie prin creșterea producției renale de NH_3 ;
- modificări ECG tipice: aplatizarea undei T, subdenivelarea segmentului ST, apariția de unde U.

3. Depleția severă de K ($\text{K seric} < 2,5 \text{ mEq/l}$) cu un deficit de K $> 550 \text{ mEq}$, se poate manifesta prin:

- ileus;
- risc de paralizie musculară cu insuficiență respiratorie fatală;
- alcaloză metabolică, pierdere renală de Cl.

Depleția cronică și severă de K poate conduce la nefrită interstițială ce poate evolua, rar, către IRC.

B. NEFROPATIA HIPOKALEMICĂ

Termen folosit pentru tulburările structurale și funcționale asociate depleției de K.

1. Modificări structurale

Primele modificări apar la nivelul TCP:

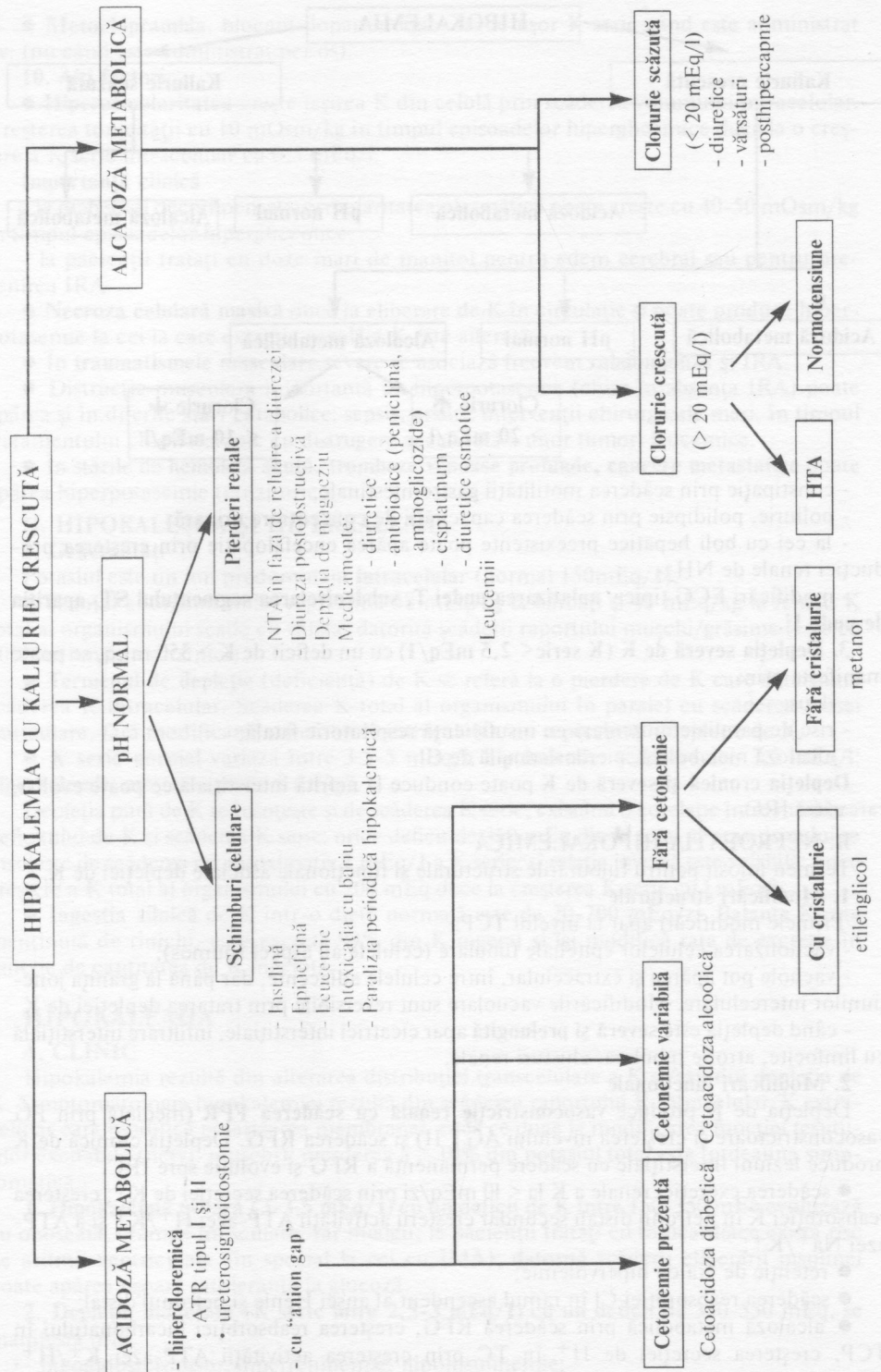
- vacuolizarea celulelor tubulare (celulele au aspect spumos);
- vacuole pot apărea și extracelular, între celulele adiacente, dar până la granița joncțiunilor intercelulare. Modificările vacuolare sunt reversibile prin tratarea depleției de K
- când depleția este severă și prelungită apar cicatrici interstițiale, infiltrare interstițială cu limfocite, atrofie tubulară, chisturi renale.

2. Modificări funcționale

Depleția de K produce vasoconstricție renală cu scăderea FPR (mediată prin PG vasoconstrictoare și creșterea nivelului AGT II) și scăderea RFG. Depleția cronică de K produce leziuni interstițiale cu scădere permanentă a RFG și evoluție spre IRC.

● scăderea excreției renale a K la $< 10 \text{ mEq/zi}$ prin scăderea secreției de K^+ ; creșterea reabsorbției K în nefronii distali secundar creșterii activității ATP-azei H^+/K^+ și a ATP-azei Na^+/K^+ ;

- retenție de Na cu hipervolemie;
- scăderea reabsorbției Cl în ramul ascendent al ansei Henle și nefronul distal;
- alcaloză metabolică prin scăderea RFG, creșterea reabsorbției bicarbonatului în TCP, creșterea secreției de H^+ în TC prin creșterea activității ATP-azei K^+/H^+ , creșterea producției renale de NH_3 ;



- creșterea producției renale de NH_3 secundară scăderii pH-ului intracelular în epiteliul TCP și scăderea activității glutaminazei fosfat-dependentă, deci pH urinar crescut;
- scăderea capacității de concentrare urinară - duce la poliurie prin:
 - scăderea tonicității medulare rezultată din: scăderea transportului Cl în ramul ascendent al ansei Henle; scăderea filtratului în ansa Henle; creșterea fluxului sanguin în medulară; o combinație a mecanismelor menționate;
 - defect al transportului apei în ductele colectoare;
 - scăderea cAMP;
 - creșterea PG, ceea ce scade efectul ADH.

C. HIPOKALEMIA FĂRĂ DEPLEȚIE DE POTASIU

Este tranzitorie și secundară factorilor care cresc influxul K în celulă; de regulă nu necesită tratament specific. Cauze și mecanisme ale hipokalemiei fără depleție de K (re-distribuție transcelulară):

Cauze	Mecanisme
Alcaloză	Stimularea pompei Na^+/K^+
Bicarbonat plasmatic crescut	Stimularea pompei Na^+/K^+
Exces de insulină	Stimularea pompei Na^+/K^+
Agoniști beta adrenergici	Stimulare cAMP- dependentă a pompei Na^+/K^+
Boli acute (IMA, delirium tremens)	Stimularea catecolamin-dependentă a pompei Na^+/K^+
Intoxicație cu bariu	Blocarea canalelor de K^+
Intoxicație cu toluen	?
Intoxicație cu teofilină	Stimularea pompei Na^+/K^+ prin catecolamine, insulină sau cAMP
Paralizia periodică hipokalemică	?
Blocante ale canalelor de calciu	Inhibiția canalelor de K Ca-dependente

• **Paralizia periodică hipokalemică** este o afecțiune ereditară cu transmitere autosomal dominantă. Se caracterizează prin atacuri recurente de paralizie flască asociate cu scăderea K seric, de obicei $< 3 \text{ mEq/l}$. Patogeneza necunoscută; crizele pot fi tratate și prevenite prin administrarea de acetazolamidă.

În **tireotxicoză** pot apărea atacuri de paralizie periodică care se remit sub terapie cu beta blocante.

D. HIPOKALEMIA CU DEPLEȚIE DE POTASIU

1. Cauze

a. **Cauzele extrarenale** de hipokalemie și depleție de K induc scăderea excreției urinare a K sub 20 mEq/zi ; raportul K urinar/creatinina urinară $< 20 \text{ mEq/g}$; excreția fracțională a $\text{K} < 6\%$.

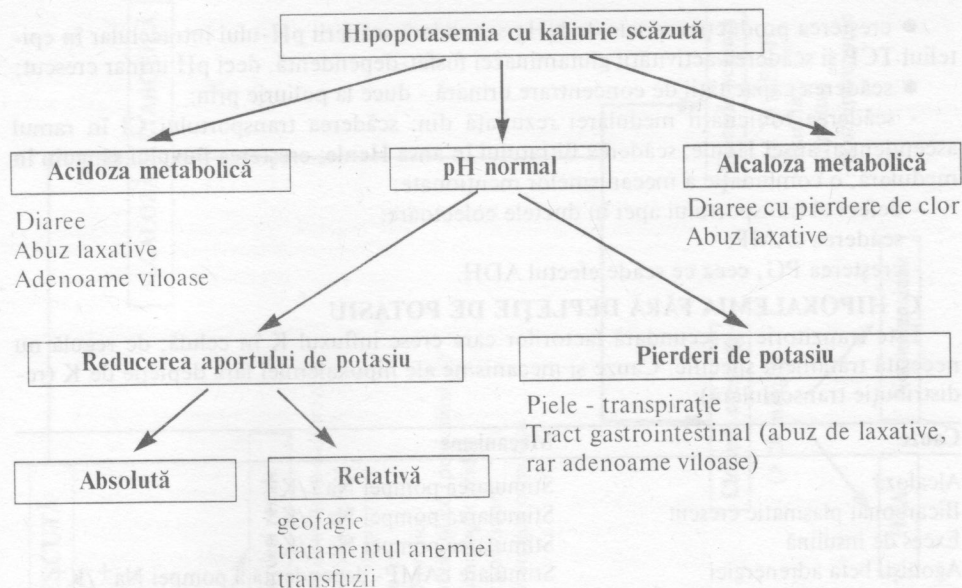
(1) **Restricția potasică severă** în dietă produce rar depleție de K (la vârstnici malnutriți sau la tineri cu anorexie care abuzează de laxative sau care au vărsături). În proliferarea celulară intensă (exemplu - tratamentul anemiei megaloblastice sau feriprive) aportul de K prin dietă poate fi insuficient și este necesară suplimentarea cu K .

(2) **Efortul fizic mare**, la temperatură ridicată, produce pierdere de K prin hipersudorație; depleția de K predispune la rhabdmioliză și hipertermie malignă la acești indivizi.

(3) Cea mai frecventă cauză: **pierderile gastrointestinale**:

- diaree ce se asociază cu acidoză metabolică hipercloremică și depleție de K ;
- rar: diaree secretorie (hipersecreție de gastrină sau histamin-mediată) asociată cu pierderi crescute de Cl și alcaloză metabolică;
- adenom vilos al rectului care secretă cantități crescute de K ;
- abuz cronic de laxative.

(4) După **ureterosigmoidostomie**



b. Cauze renale de hipokalemie și depleție de K

(1) Afecțiuni asociate cu **acidoză metabolică**

- Acidoza tubulară distală (tip I);
- Acidoza tubulară proximală (tip II) (ATR).

În ATR distală, depleția de K este rezultatul hiperaldosteronismului și al concentrației crescute de Na la nivelul TCD secundare scăderii reabsorbției Na la nivelul TCP (datorită acidozei).

- Administrarea de **inhibitori de anhidrază carbonică**, prin ATR proximală și distală, produce depleție de K.

- În **cetoacidoza diabetică** depleția de K este secundară efectului diuretic osmotic al glicozuriei și ratei crescute de excreție a cetoanionilor; K seric poate fi inițial normal datorită deficienței de insulină, acidozei și redistribuției K din sectorul intra în cel extracelular. După începerea tratamentului cu insulină se produce o scădere importantă a K seric și este necesară terapie cu K.

(2) Afecțiuni cu **pH normal** sau cu **alcaloză metabolică**

Există 2 categorii de bolnavi: normo și hipertensivi.

(a) **Hipertensivii cu alcaloză metabolică** au volum extracelular crescut și clor urinar > 10 mEq/zi

- **Hiperaldosteronismul primar** (adenom/hiperplazie/carcinom suprarenal).

Kaliureza excesivă se datorează creșterii aportului de Na și apă în nefronul distal la nivelul căruia acționează mineralocorticoizii în exces care cresc secreția de K.

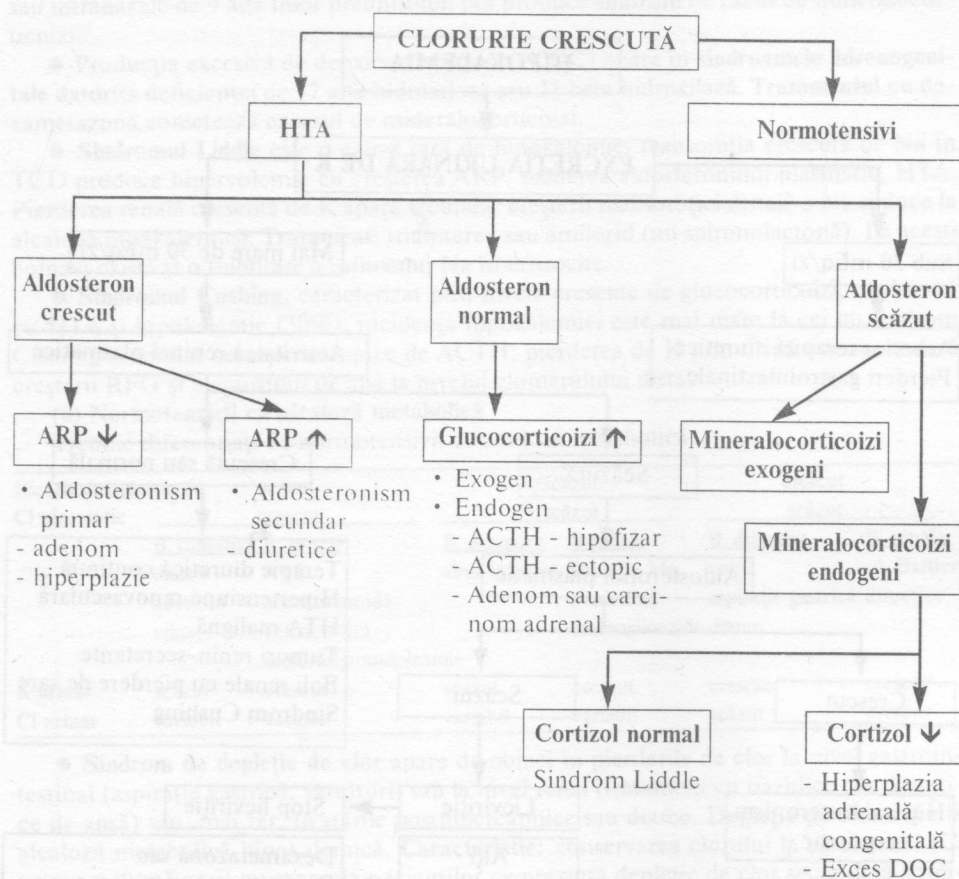
Biologic: hiperkalemie, alcaloză metabolică, aldosteron seric crescut, activitatea reninei plasmatice (ARP) scăzută. În depleția severă de K, aldosteronul seric poate să nu fie crescut (datorită scăderii producției de aldosteron secundar depleției de K).

Diagnostic pozitiv: aldosteronemia nu scade după administrarea i.v. de ser fiziologic (2 l în 4 ore) sau după fludrocortizon (2 mg de 2 ori/zi x 3 zile). La normali sau la pacienți cu alte cauze de HTA, aldosteronul seric scade sub 4mg/dl.

La bolnavii cu **adenom suprarenal:** CT, cateterizarea venei suprarenale, RMN se pot folosi pentru diagnostic. **Tratament:** chirurgical.

La cei cu **hiperplazie de glandă suprarenală:** tratament cu antialdosteronice (spironolactonă).

Abordarea pacienților hipertensivi cu hipokalemie și cu K și Cl urinar crescut



• **Hiperaldosteronismul tratabil cu glucocorticoizi** (boală congenitală cu transmitere autosomal dominantă) se diagnostichează prin test pozitiv de supresie la dexametazonă și prin excreția urinară crescută de metaboliți 18-OH și 18 oxicortizol. Acești pacienți dezvoltă hipokalemie severă după diuretice tiazidice. **Tratament:** doze mici de dexametazonă.

• **Hiperaldosteronismul secundar** (stenoză de arteră renală, HTA malignă, vasculite etc.) nu evoluează totdeauna cu alcaloză metabolică, nici cu depleție de K.

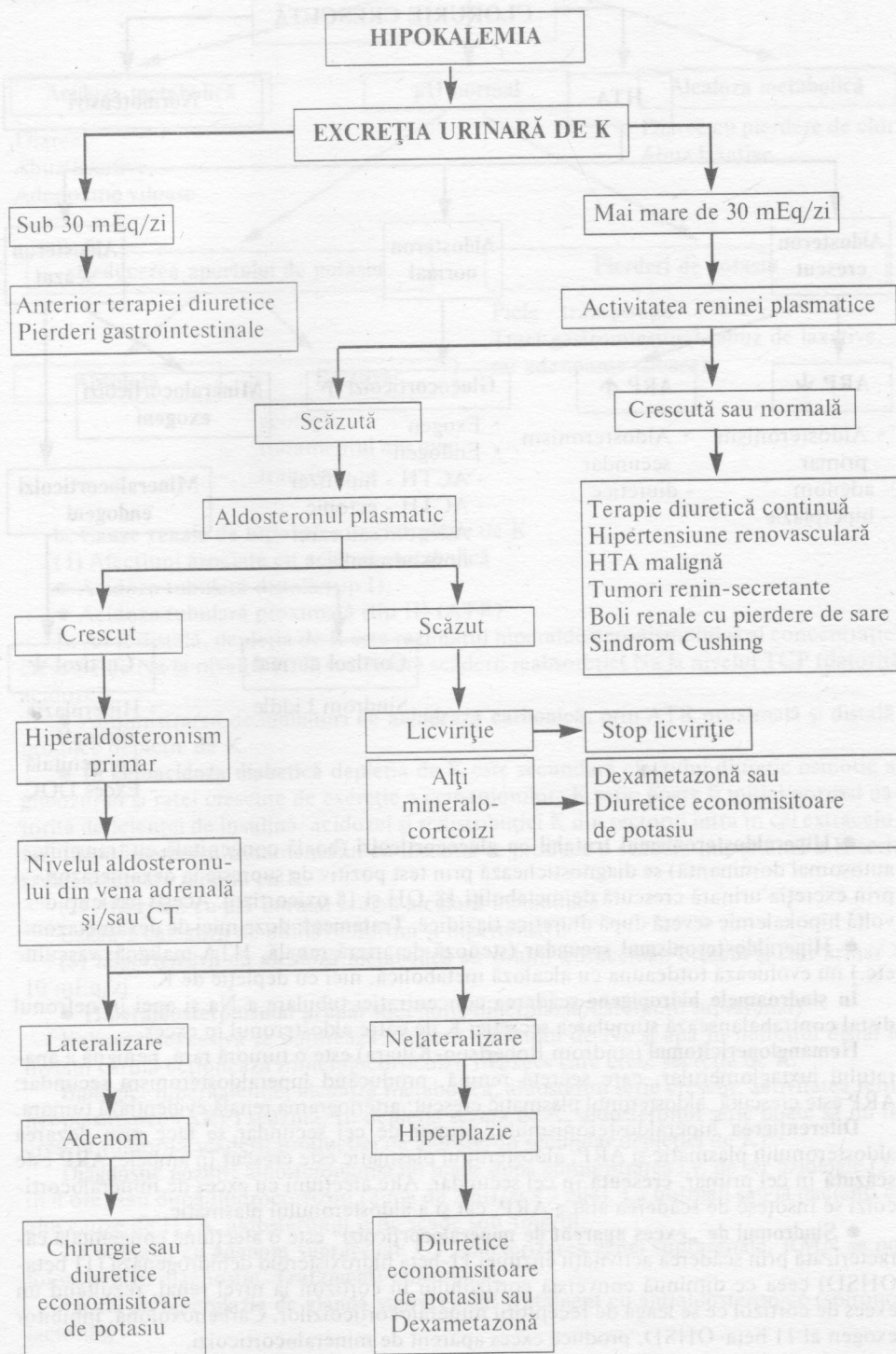
În **sindroamele hidropigene** scăderea concentrației tubulare a Na și apei în nefronul distal contrabalansează stimularea secreției K de către aldosteronul în exces.

Hemangiopericitomul (sindrom Robertson-Kihara) este o tumoră rară, benignă a aparatului juxtaglomerular, care secretă renină, producând hiperaldosteronism secundar: ARP este crescută, aldosteronul plasmatic crescut; arteriograma renală evidențiază tumora.

Diferențierea hiperaldosteronismului primar de cel secundar se face prin dozarea aldosteronului plasmatic și ARP: aldosteronul plasmatic este **crescut** în ambele; ARP este **scăzută** în cel primar, **crescută** în cel secundar. Alte afecțiuni cu exces de mineralocorticoizi se însoțesc de scăderea atât a ARP, cât și a aldosteronului plasmatic.

• **Sindromul de „exces aparent de mineralocorticoizi”** este o afecțiune congenitală caracterizată prin scăderea activității enzimei 11-beta hidroxisteroid dehidrogenază (11 beta-OHSD) ceea ce diminuează conversia cortizolului în cortizon la nivel renal, rezultând un exces de cortizol ce se leagă de receptorii mineralocorticoizilor. Carbenoxolona, inhibitor exogen al 11 beta-OHSD, produce exces aparent de mineralocorticoizi.

Hipokalemia la pacienții hipertensivi



Administrarea excesivă de mineralocorticoizi, glucocorticoizi sau de preparate topice sau intranazale de 9 alfa fluor prednisolon pot produce sindrom de exces de mineralocorticoizi.

● Producția excesivă de deoxicorticosteron (DOC) apare în **sindroamele adrenogenitale** datorită deficienței de 17 alfa hidroxilază sau 11 beta hidroxilază. **Tratamentul** cu deksametazonă corectează excesul de mineralocorticoizi.

● **Sindromul Liddle** este o cauză rară de hipokalemie: reabsorbția crescută de Na în TCD produce hipervolemie cu creșterea ARP, scăderea aldosteronului plasmatic, HTA. Pierderea renală crescută de K apare secundar creșterii reabsorbției distale a Na și duce la alcaloză hipokalemică. **Tratament:** triamteren sau amilorid (nu spironolactonă). La acești bolnavi există și o tulburare a influxului Na în eritrocite.

● **Sindromul Cushing**, caracterizat prin nivele crescute de glucocorticoizi, evoluează cu HTA și hipokalemie (30%); incidența hipokalemiei este mai mare la cei cu sindrom Cushing secundar secreției ectopice de ACTH; pierderea de K prin urină este secundară creșterii RFG și a aportului de apă la nivelul glomerulului distal.

(b) Normotensivii cu alcaloză metabolică

Trebuie diferențiați de normotensivii cu acidoză metabolică

Bicarbonat plasmatic	scăzut		N/scăzut		crescut	
Cl plasmatic	crescut		N/scăzut		scăzut	
	<u>B. digestive</u>	<u>B. renale</u>	<u>B. digestive</u>	<u>B. renale</u>	<u>B. digestive</u>	<u>B. renale</u>
	diaree	ATR	abuz laxative	depleție Mg	vomă	sd. Bartter
	adenom	acetazolamidă		penicilină	aspirație gastrică	diuretice
	vilos	cetoacidoză		aminoglicozide	diaree	
		ureterosigmoidostomie				
K urinar	scăzut	crescut	scăzut	crescut	crescut	crescut
Cl urinar	variabil	variabil	variabil	variabil	scăzut	crescut

● **Sindrom de depleție de clor** apare de obicei în pierderile de clor la nivel gastrointestinal (aspirație gastrică, vărsături) sau la nivel renal (tratament cu tiazidice sau diuretice de ansă) sau, mai rar, în stările posthipercapnice sau diaree. Depleția de clor duce la alcaloză metabolică hipokalemică. **Caracteristic:** conservarea clorului la nivel renal (Cl urinar < 10 mEq/zi) cu excepția pacienților ce prezintă depleție de clor secundară administrării de diuretice și care prezintă clor crescut în urină atât timp cât iau diuretice. **Depleția de K** este secundară mai multor **mecanisme:**

- administrarea de diuretice → creșterea aldosteronului;
- alcaloza;
- hipocloremia stimulează direct secreția K la nivelul TCD.

Depleția de K poate fi corectată numai prin administrare asociată de K și Cl sau prin administrare de diuretice care conservă K.

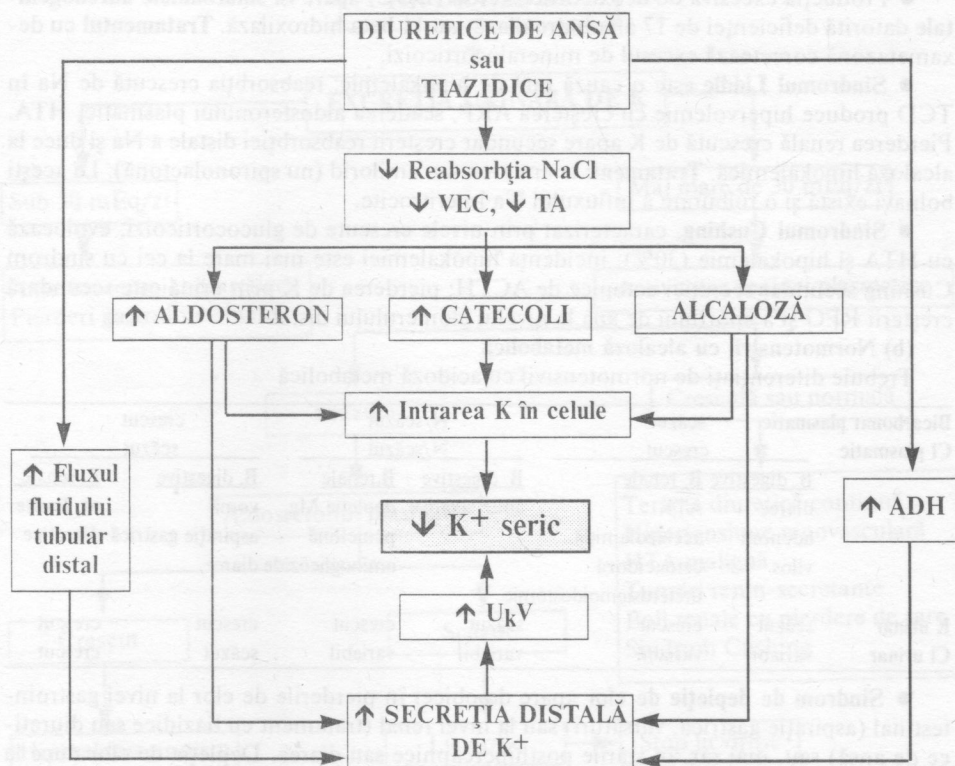
● Hipokalemia indusă de diuretice

Diureticele nu produc hipokalemie severă; scăderea K seric sub 3 mEq/l apare foarte rar (sub 5% din pacienți) și trebuie să atragă atenția asupra existenței și a unei alte cauze de depleție de K. Deficitul de după administrarea de doze standard de diuretice atinge maxim 150-200 mEq. Corecția este riscantă datorită posibilei hiperkalemii, dar este obligatorie la:

- toți bolnavii cu K seric < 3 mEq/l;
- digitalizați;
- pacienții cu risc de comă hepatică;
- pacienții cu insuficiență cardiacă, cu risc crescut de a dezvolta aritmii induse de hipokalemie;
- pacienți ce dezvoltă intoleranță la glucoză secundar terapiei diuretice;
- pacienții ce prezintă simptome de hipokalemie.

Tratament: KCl 40-60 mEq/zi sau diuretice economisitoare de K (triamteren, amilorid).

Efectele secundare ale tiazidicelor și diureticelor de ansă asupra potasemiei



VEC = volum extracelular

● Sindromul Bartter este caracterizat prin:

- ARP crescută, hiperaldosteronism, hiperplazia aparatului juxtaglomerular;
- TA normală;
- rezistență la efectul presor al AGT II și norepinefrinei;
- creșterea excreției urinare de PG, kalikreină, catecolamine;
- defect de agregare plachetară.

Boala se manifestă din copilărie, cu tulburări de creștere și se datorește deficitului de reabsorbție al Cl și/sau al secreției de K (una o determină pe cealaltă).

Elementele de diagnostic: alcaloză metabolică hipokalemică, TA normală, pierdere renală de K, excreție urinară crescută de Cl.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- abuzul de diuretice;
- abuz de laxative (nu prezintă pierdere renală de K);
- vărsături incoercibile (au Cl urinar scăzut).

Tratament: suplimentare p.o. de KCl, asociat cu diuretice economisitoare de K +/- inhibitoare de PG-sintetază.

● Altele

- depleția de Mg se însoțește și de depleție de K;
- dozele mari de penicilină i.v. (sau/și derivați de penicilină) produc pierderi de K pentru că se excretă în urină ca anioni;

- aminoglicozidele, cisplatinium cresc kaliureza prin efect toxic direct asupra tubilor renali;
- leucemia acută se însoțește de hipokalemie (25% din cazuri) prin proliferare celulară rapidă, citoliză secundară tratamentului cu citostatice.

E. HIPOKALEMIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

1. Redistribuție

- NaHCO₃;
- Insulină;
- Glucoză (funcție pancreatică normală);
- Agoniști beta adrenergici (epinefrină și beta 2 agoniști selectivi);
- Intoxicația cu teofilină;
- Blocante de calciu.

2. Pierderi extrarenale de K

- Laxative.

3. Pierderi renale de K

- Diuretice (tiazidice, clortalidonă, de ansă);
- Inhibitori de anhidrază carbonică;
- Amfotericina B (produce ATR distală);
- Florinef;
- Corticosteroizi;
- Peniciline;
- Aminoglicozide (gentamicină);
- Cisplatinium.

F. TRATAMENTUL HIPOKALEMIEI

- **Hipokalemia de redistribuție** este de obicei tranzitorie și nu necesită tratament.
- **Administrarea orală** se face în funcție de toleranța digestivă a pacientului și de conținutul în K al diferitelor alimente.

Conținutul în K al anumitor alimente	mEq
suc de portocale	11-13/pahar
suc de grapefruit	10-11/pahar
suc de roșii	12-14/pahar
banane	13-15/buc
avocado	25-30/buc
fasole	12-14/cană
cremă tartar	10-12/linguriță
lapte	12-14/pahar
KCl	15-16,5/linguriță
ceai instant	9-11/linguriță

- **În depleția asociată de Cl și K** trebuie administrată KCl.
- **În depleția de K asociată cu acidoză metabolică** - tratament combinat cu K și precursori de bicarbonat (citrati, acetat sau gluconat).
- **Asocierea hipokalemiei cu hipofosfatemia** - exemplu = cetoacidoza diabetică - se administrează fosfat de K.
- Se preferă administrarea pe cale orală, dar în situațiile limită - aritmii ventriculare induse de hipokalemie, intoxicație digitalică, paralizie - administrarea se face i.v.; **rata maximă** 40 mEq/h. Administrarea de K i.v. în doză > 10 mEq/h necesită monitorizare ECG. Cantitatea totală depinde de gradul depleției și simptomatologie. **Tratamentul** se face cu monitorizarea K seric - practicienii preferă monitorizarea EKG.
- **Dozele orale** 40-120 mEq/zi sub formă de săruri de K, sirop sau capsule, au frecvent efecte secundare gastrointestinale.
- **Riscul major** al tratamentului: hiperkalemia, în special la cei cu funcție renală afectată.

HIPERKALEMIA

A. CLINIC

Manifestările clinice sunt secundare scăderii raportului K intracelular/K extracelular ceea ce alterează potențialul de membrană, cu scăderea conducerii intracardiace și **modificări ECG**:

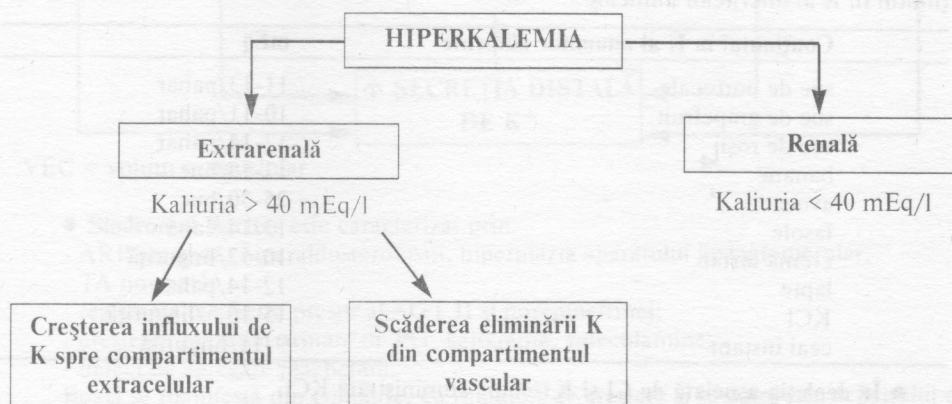
- K seric 5-6,5 mEq/l = T ascuțit;
- K seric 6,5-8 mEq/l = rotunjirea undei T, prelungirea intervalului PR, lărgirea complexului QRS, unde S adânci;
- K seric > 8 mEq/l = complexul QRS lărgit fuzionează cu unda T (aspect bifazic); riscul de fibrilație ventriculară sau stop cardiac este iminent. Efectul hiperkalemiei asupra cordului este crescut de hipocalcemie, hiponatremie sau acidoză.

Manifestări neurologice: tremor, parestezii, slăbiciune, paralizie flască, disfonie, disfagie - urmează manifestărilor cardiace. Slăbiciunea musculară apare la K seric > 8 mEq/l.

B. HIPERKALEMIA FALSĂ (aparentă) poate fi produsă în:

1. **Hemoliză** dobândită (exemplu - mononucleoza infecțioasă). Se evidențiază prin separarea promptă a serului de eritrocite.
2. **Leucocitoza** peste 200.000/mm³ crește K seric prin ieșirea K din celule în timpul stocării la rece. Dacă stocarea se face la temperatura camerei, poate apărea falsă hipokalemie datorită intrării K în celule.
3. **Trombocitoza** > 1.000.000 eliberează K din trombocite
4. Dacă sângele este prelevat prin aplicare strânsă, prelungită de garou pot apărea valori fals crescute ale K seric prin eliberarea de K din mușchii brațului și hemoconcentrație locală. În hiperkalemia falsă, traseul ECG este întotdeauna normal.

C. HIPERKALEMIA SECUNDARĂ REDISTRIBUȚIEI K din spațiul intracelular în spațiul extracelular



1. **Acidoza acută**, respiratorie sau metabolică, produce hiperkalemie prin inhibarea pompei Na^+/K^+ și activarea canalelor K^+ -ATP din mușchi, cu ieșirea K din celule. Acidoza metabolică indusă de creșterea acizilor organici **nu** crește K seric datorită efectului insulino-stimulant al cetoacizilor.

2. **Hiperosmolaritatea** provoacă ieșirea K din celule cu hiperkalemie; creșterea cu 10 mOsm/l a osmolarității crește K seric cu 0,5 mEq/l. Hiperosmolaritatea poate rezulta din administrarea de soluții hipertone (manitol, glicerol, NaCl) sau din creșterea glicemiei sau a ureei.

3. **Blocada beta adrenergică** crește K seric prin inhibiția sistemului beta2 adrenergic pe influxul K.

4. **Agoniștii alfa adrenergici** cresc efluxul K din celule.

5. Arginina HCl crește K seric prin mecanism necunoscut.

6. Succinilcolina crește K seric prin creșterea permeabilității musculare pentru K.

7. Intoxicația digitalică severă - crește K seric prin blocarea pompei Na^+/K^+ ATP-azice.

8. Intoxicația cu fluor - hiperkalemie prin inhibarea metabolismului glicolitic.

9. Paralizia periodică hiperkalemică - afecțiune congenitală cu transmitere autosomal dominantă, determinată de o inactivare anormală a canalelor de Na din mușchii scheletici ceea ce duce la depolarizare. Se caracterizează prin atacuri intermitente de paralizie cu hiperkalemie. Tratamentul cu beta2 agonști oprește sau previne crizele.

10. PTH crescut crește efluxul K^+ prin deschiderea canalelor potasice calciu-dependente, secundar creșterii Ca intracelular.

11. Efortul fizic intens stimulează ieșirea K din mușchii scheletici prin deschiderea canalelor potasice inhibitate de ATP și activate de acidoza intracelulară.

D. HIPERKALEMIA SECUNDARĂ SCĂDERII EXCREȚIEI RENALE A K

1. Scăderea severă a RFG

Hiperkalemia nu apare la bolnavii cu IRC având o RFG > 5ml/min. În caz de dietă bogată în K sau eliberare endogenă crescută de K din țesuturi (rabdomioliză, traumatisme, hemoliză din hematoame, hemoragie digestivă) poate apărea hiperkalemie severă.

Hiperkalemia cu kaliurie normală

HIPERPOTASEMIA CU EXCREȚIE URINARĂ A POTASIULUI > 40 mEq/l

Creșterea aportului de potasiu

• Exogen

- substanțe alimentare
- substituenți de sare
- medicamente:
 - citrat de K
 - fosfat de K
 - KCl
 - gluconat de K
 - salicilat de K
 - penicilină potasică

• Endogen

- celule normale
 - acidoză metabolică
 - hiperglicemie
 - soluții hipertone
- alterare celulară
 - eritrocite
 - hemoliză intravenoasă
 - sângerare gastrointestinală sau din alte surse
 - hematoame în rezoluție
- alte celule
 - liză tumorală
 - rabdomioliză
 - stări hipercatabolice

Scăderea eliminării potasiului

- deficit insulinic
- beta blocante
 - încărcare cu K
 - efort fizic
- nifedipin
- digitală
- paralizia periodică hiperkalemică

În IRC există un deficit global de K prin scăderea K intracelular. **Cauze:** acidoza metabolică, factor natriuretic oubain-like, defect de transcripție a subunității alfa a ATP-azei Na^+/K^+ , HPTH; acestea scad influxul, ceea ce crește riscul hiperkalemiei la bolnavii cu IRC.

Bolnavii cu IRA oligurici, indiferent de cauză, dezvoltă hiperkalemie. În IRA cu diureză păstrată riscul hiperkalemiei este mult mai mic. Creșterea zilnică a K seric depășește 0,5 mEq/l în IRA hipercatabolică.

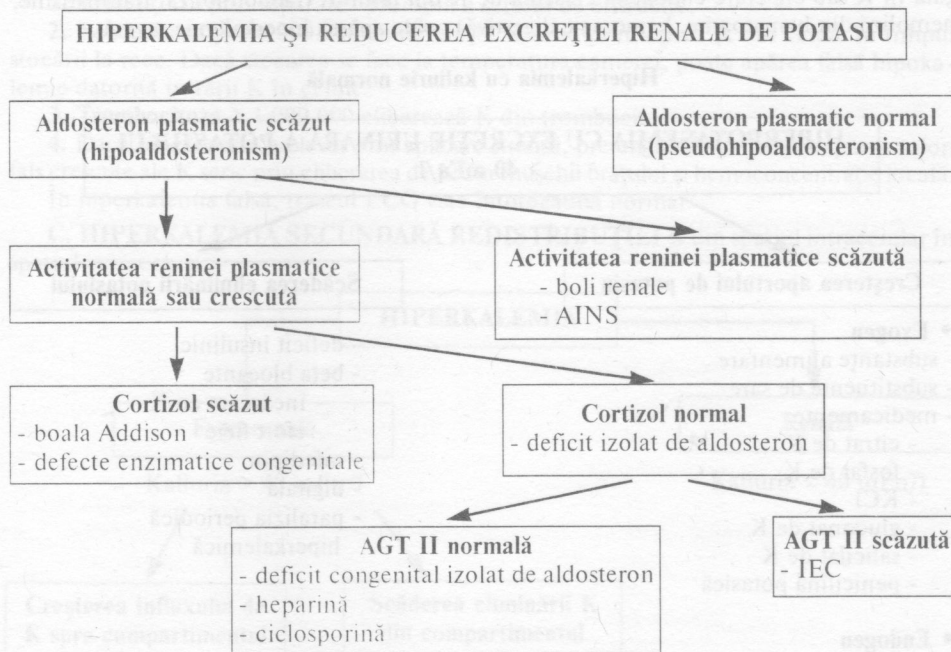
2. RFG normală

Riscul hiperkalemiei este minim la o RFG > 5 ml/min. Scăderea excreției renale de K, în prezența unei RFG normale, poate apărea în 2 categorii de cazuri mari: deficit de aldosteron; defecte ale mecanismelor de secreție tubulară a K în prezența unei funcții suprarenale normale.

a. Deficitul de aldosteron

(1) **boli suprarenale:** deficitul poate fi **dobândit** (boala Addison) sau **congenital** (defecte enzimatice în sinteza aldosteronului).

Hiperkalemia cu scăderea excreției renale de potasiu



Dacă aportul de Na este crescut, pacienții cu hipoaldosteronism își mențin nivelul K seric normal; o dietă săracă în Na sau depleția de volum extracelular duce la hiperkalemie datorită combinației dintre scăderea aportului de Na și apă la nivelul nefronului distal și aldosteronul scăzut.

(2) Deficiența izolată de aldosteron

• Unii bolnavi cu IRC au deficit de aldosteron cu hiperkalemie datorită unui deficit de secreție a aldosteronului de cauză necunoscută.

• O parte din pacienții cu hiperkalemie și RFG normală au ARP și aldosteronul plasmatic scăzute. Acest sindrom de **hipoaldosteronism hiporeninemic** apare în special la cei cu **nefropatii interstițiale**, în special la diabetici sau la pacienții purtători de HIV (insuficiența suprarenală secundară SIDA și scăderea excreției renale a K datorită tratamentului cu pentamidină sau trimetoprim). Hiperkalemia asociată tratamentului cu pentamidină apare la bolnavii cu IRA, mecanismul fiind necunoscut. Trimetoprimul scade transportul

Na la nivelul TC prin același mecanism ca și amiloridul. Hipoaldosteronism hiporeninemic poate apărea și la pacienții cu **boli gomerulare primitive** în care, pe lângă hiperkalemie, există și risc de acidoză metabolică hipercloremică ce rezultă din efectul supresiv al hiperkalemiei asupra producției renale de NH_3 și scăderea secreției de H^+ secundară deficienței de aldosteron. **Patogenia** sindromului de „hipoaldosteronism hiporeninemic” este imprecis cunoscută. Deși scăderea aldosteronului pare să fie secundară scăderii secreției reninei, este posibilă și o tulburare la nivelul glandelor suprarenale, întrucât răspunsul aldosteronic la AGT II și ACTH este anormal. Cauza scăderii secreției de renină este necunoscută. Ipoteze: leziuni ale aparatului juxtaglomerular, deficite de catecolamine, kalikreină, PG, conversie scăzută a proreninei în renină (în special la diabetici), supresia reninei secundară expansiunii cronice de volum plasmatic. La acești pacienți este necesară măsurarea K și creatininei în urina/24 ore. Calcularea excreției fracționale a K în relație cu RFG ne arată dacă secreția tubulară renală a K este afectată. Combinând datele obținute cu măsurarea ARP și a aldosteronului putem face **diagnosticul diferențial** între hipoaldosteronismul hiporeninemic și defectele primare tubulare în secreția K. Tratament de probă cu mineralocorticoizi (florinef 0,2 mg/zi x 2 săptămâni); dacă K seric se normalizează = hipoaldosteronism hiporeninemic.

Tratament cronic:

- scăderea K din dietă +/- mineralocorticoizi (risc de HTA, edeme, retenție hidrosalină);
- diuretice tiazidice/de ansă;
- Kayexalate.

(3) Medicamente ce produc hiperkalemie cu hipoaldosteronism:

- **heparina** scade sinteza aldosteronului prin inhibiția 18 hidroxilazei;
- **inhibitoarele PG-sintetazei**, prin scăderea producției de PG scad secreția de renină, inducând un sindrom de hipoaldosteronism hiporeninemic;
- **captoprilul și enalaprilul** produc hipoaldosteronism prin scăderea AGT II, ceea ce duce la scăderea secreției de aldosteron;

- **ciclosporina** produce hipoaldosteronism hiporeninemic cu hiperkalemie secundară.

Mecanism: inhibarea PG, scăderea secreției tubulare a K, scăderea secreției de aldosteron. În general, hiperkalemia indusă de medicamente nu este o manifestare majoră a tabloului clinic decât dacă coexistă un defect în excreția K.

b. Funcție suprarenală normală

O serie de boli interstițiale renale dobândite se însoțesc de hiperkalemie (funcția suprarenală fiind normală). **Manifestările clinice** sunt identice cu cele din hipoaldosteronismul hiporeninemic, exceptând faptul că ARP și aldosteronul seric sunt normale și hiperkalemia nu se corectează cu terapie cu mineralocorticoizi.

(1) **Uropatia obstructivă** este cea mai frecventă cauză de hiperkalemie dintre nefropatiile interstițiale; mecanismul este necunoscut.

(2) **Amiloridul** scade secreția tubulară de K și capacitatea de acidifiere urinară prin blocarea canalelor de Na din membrana apicală epitelială, ceea ce scade transportul Na și voltajul transepitelial.

(3) **Pseudohipoaldosteronismul** - termen folosit pentru afecțiuni ce produc hiperkalemie în prezența unei funcții renale normale și aldosteron seric normal:

- **tipul I** apare la copii cu semne clasice de deficit de aldosteron, inclusiv pierdere de sare, acidoză și hiperkalemie. **Cauza:** deficit tisular al receptorului aldosteronului. Suplimentarea cu NaCl este eficientă; după vârsta de 2 ani boala regresează.

- **tipul II** (sindrom Gordon) este evident în a doua copilărie sau la adult, evoluând cu hiperkalemie, acidoză, funcție renală normală: nu au natriureză excesivă și sunt hipertensivi. **Defectul primar:** creșterea reabsorbției Cl în nefronul distal, ceea ce determină hipervolemie, HTA, supresia reninei, aldosteron normal sau ușor scăzut. Răspunde la **diuretice tiazidice**.

E. HIPERKALEMIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE**Mecanisme:**● **Redistribuire**

Manitol, glicerol;
 Glucoză (DZ).
 Blocante beta adrenergice
 Arginina HCl;
 Succinilcolina;
 Tonicardice;
 Agoniști beta adrenergici.

● **Exces de aport de K**

Suplimente de K;
 Săruri cu K;
 Penicilină potasică.

● **Excreție renală afectată**

Inhibitori de PG-sintetază:
 IEC (captopril, enalapril);
 Heparină;
 Ciclosporină;
 Spironolactonă;
 Triamteren;
 Amilorid;
 Trimetoprim.

F. TRATAMENTUL HIPERKALEMIEI

Hiperkalemia acută prezintă risc crescut de stop cardiac și necesită tratament prompt.

Modificările ECG, nivelul K seric și manifestările clinice ghidează terapia.

În prezența unui ECG cu modificări mai importante decât unde T ascuțite, înalte, când K seric este $> 6,5 \text{ mEq/l}$ și în IRA hipercatabolică este necesară terapie agresivă, administrată de urgență.

Tratamentul hiperkalemiei cuprinde 2 etape:

1. Scăderea toxicității cardiace cu medicamente ce introduc rapid K în celule:

- **Ca gluconic** 10-30 ml i.v. (efectul durează câteva minute)
- **glucoză + insulină**: glucoză 25-50 g/h i.v. continuu și insulină 5 UI i.v. la fiecare 15 minute (efectul apare în 20-30 minute și durează 2-3 ore)
- **agoniști beta 2 adrenergici**: **albuterol** - inhalatii 20 mg în 4 ml de ser fiziologic în 10 minute sau i.v. 0,5 mg în 100 ml dextroză 5% administrată în 10-15 minute. Durata efectului este de 2-3 ore.

- dacă prezintă concomitent și acidoză: **NaHCO_3** i.v. 45-150 mEq.

2. Măsuri pe termen lung pentru scăderea K

Kayexalate 50-150 g/zi (îndepărtează 0,5 mEq K pentru fiecare gram de kayexalate); efect mai bun dacă se administrează cu un laxativ (sorbitol) 20 g de 2-3 ori/zi.

Uneori este necesară **dializă**. Hemodializa este mai eficientă decât dializa peritoneală.

VIII. HOMEOSTAZIA MAGNEZIULUI**A. ABSORBȚIA INTESTINALĂ A MAGNEZIULUI**

1. **Magneziul (Mg)** este al patrulea cation ca pondere cantitativă în organism și al doilea cation intracelular important.

Multe enzime, incluzând pe cele implicate în reacțiile cheie ale metabolismului intermediar și fosforilare, sunt activate de Mg. Mg joacă un rol important în sinteza proteinelor și a ADN, în transcripția acizilor nucleici (ADN, ARN) și în translația ARN mesager. Poate avea un rol critic în reglarea activității mitocondriilor.

● **Magneziemia normală** este $1,7 \pm 0,3 \text{ Eq/l}$; **magneziuria** este $10 \pm 6 \text{ mEq/24 ore}$. Valorile în miligrame pot fi obținute multiplicând cu 1,2.

● **Aportul zilnic alimentar** de Mg recomandat este de 350mg/zi pentru un bărbat normal și 300 mg/zi pentru femei. Aportul obișnuit este sub necesar; din cantitatea ingerată se absoarbe 30-40% (în stările de deficiență absorbția crește la 70%).

● **Sursele alimentare principale** de Mg sunt reprezentate de cereale, nuci, lactate, verdețuri. Mg din tabletele de acetat de Mg sau din alune este mult mai disponibil decât cel din tabletele comerciale cu clorură de Mg.

2. Sediile și mecanismele de absorbție intestinală

Există o componentă saturabilă și una nesaturabilă în reabsorbția Mg. Componenta nesaturabilă este răspunzătoare pentru aproximativ 7% din Mg ingerat. Absorbția se face din **intestinul subțire**, în mod egal la **nivelul ileonului și jejunului proximal**.

● Mg trece de-a lungul mucoasei intestinale folosind căi transcelulare și intercelulare. Pentru **calea intercelulară** este necesară depășirea unui gradient electric și a unui gradient chimic. Fața seroasă a epitelului intestinal are o încărcătură de +5 mV comparativ cu cea luminală; difuziunea intercelulară a Mg se va face când concentrația intraluminală va depăși 1 mM. Variațiile concentrațiilor intraluminal de Na, zaharuri și uree, afectând fiecare în parte fluxul de apă și Na, au un efect important asupra transferului Mg.

● Pentru ca Mg să fie transportat **intracelular**, cationul traversează prin marginea în perie în citoplasmă și, din celulă, traversează membrana bazolaterală. Intrarea Mg în celulă se poate face prin difuziune simplă sau facilitată conform gradientului său electrochimic. Efluxul Mg de-a lungul membranei bazolaterale se face contra unui gradient electric important.

● **Factorii** care pot modifica absorbția intestinală a Mg sunt concentrația din dietă a Mg, Ca și P și hormonii (vitamina D și PTH).

● **Interrelația dintre absorbția Ca și Mg** sugerează un posibil mecanism de competiție pentru transport.

● În prezența unor **cantități adecvate de P**, scade absorbția de Mg prin formarea de complexe insolubile de Mg-Ca-P. Creșterea fosfaților din dietă poate inhiba transportul de Mg. Acest efect este accentuat de o dietă bogată în Mg.

● **1,25-dihidroxivitamina D₃** stimulează absorbția de Mg; există o relație strânsă între absorbția Ca și nivelele plasmatice de 1,25- (OH)₂D₃; PTH are un efect redus asupra absorbției Mg, proces care este dependent de acțiunea hormonului pe metabolismul vitaminei D.

● **Hormonul de creștere (STH)** crește absorbția Mg, în timp ce aldosteronul și calcitonina reduc absorbția Mg.

● Administrarea de **vitamina B₆** crește absorbția intestinală a Mg.

● **Fitații** (care chelează Ca, dar și Mg) și dieta bogată în fosfați scad absorbția intestinală de Mg.

3. Patologia asociată cu alterarea absorbției intestinale de Mg

a. Scăderea absorbției de Mg

(1) aport redus

- administrare de fluide parenterale fără Mg;
- alimentație pe tub;
- post prelungit;
- alcoolism cronic.

(2) scăderea absorbției intestinale

- sindroame de malabsorbție;
- bypass intestinal sau fistule;
- diaree;
- erori înnăscute ale metabolismului Mg;
- nefrolitiază;
- alcoolismul cronic;
- insuficiența renală cronică ?

b. Absorbție crescută de Mg

- aport oral crescut;
- laxative care conțin Mg;
- antiacide cu Mg;
- altele.

● O scădere a excreției urinare de Mg a fost descrisă la pacienți cu hipercalemiurie și nefrolitiază. La acești bolnavi a fost demonstrată și absorbția intestinală redusă de Mg.

Această situație este caracterizată prin absorbție intestinală crescută a Ca, reprezentând un model de disociere clară a transportului Ca și Mg.

● IRC

Absorbția intestinală este scăzută prin deficiență de $1,25-(OH)_2D_3$. Cu toate acestea majoritatea pacienților IRC dezvoltă **hipermagneziemie** și creșterea conținutului total în Mg al organismului, în special în os. **Tratamentul** cu vitamina D produce o creștere minimală a absorbției Mg și o creștere nesemnificativă a Mg seric sau urinar. Nivelul Mg seric și urinar crește dacă la pacienții cu IRC se administrează suplimente de Mg în dietă sau antiacide pe bază de Mg.

● Absorbția intestinală a Mg din dietă poate fi crescută prin **creșterea aportului alimentar**. Hipermagneziemia de aport nu apare decât în cazul scăderii capacității renale de excreție.

4. Manevrarea Mg la nivel renal

a. Generalități

La o concentrație de Mg filtrabil de 0,5-0,7 mmol/l, fracția filtrată de Mg poate atinge 1500 mmoli/zi.

● **Rata de excreție urinară normală** este de 100 mg/zi, deci debitul urinar reprezintă aproximativ 3% din încărcătura filtrată de Mg. Cea mai mare parte din Mg filtrat este reabsorbită la nivelul **tubilor renali**. În deficiența de Mg, excreția de Mg poate deveni aproape nulă. În **hipermagneziemie**, excreția urinară poate atinge o valoare apropiată de cea filtrată glomerular.

● Studiile de clearance au arătat că transportul renal al Mg este un **proces saturabil** (limitat de un nivel Tm). Reabsorbția renală a Mg are trăsături distinctive față de cea a Na^+ și Ca^{2+} .

● Concentrația Mg în tubul proximal crește la nivele de 1,5 ori mai mari față de nivelul din filtratul glomerular. Aproximativ 20-30% din Mg filtrat este reabsorbit în tubul proximal, comparativ cu absorbția fracționată a Ca sau Na, care este de 50-60%. Deși reabsorbția fracționată a Mg este doar de 1/2 din cea a sodiului, ea se modifică în paralel cu cea a Na ca răspuns la modificările volumului fluidului extracelular. Cea mai mare parte a Mg filtrat (circa 65%) este reabsorbit în **ansa Henle**, în principal în ramul gros ascendent. Această absorbție este voltaj dependentă și secundară reabsorbției active a clorurii de sodiu.

● Există **competiție** între Ca și Mg pentru transport la nivelul suprafeței contraluminale a celulei ramului ascendent.

● **Principalii factori** care afectează reabsorbția la acest nivel sunt PTH, modificări ale concentrației plasmatice a Ca și Mg și diureticele de ansă care alterează voltajul transepitelial. Aproximativ 10% din Mg filtrat este livrat nefronului distal, unde doar o mică fracțiune este reabsorbită. Unele **droguri** modifică manevrarea renală a Mg: antibiotice (gentamicina), antineoplazice (cisplatina), imunosupresoare (ciclosporina).

b. Filtrarea glomerulară

70-80% din Mg plasmatic este ultrafiltrat (comparativ cu 60-65% pentru Ca). Doar 70-80% din Mg ultrafiltrabil este în formă ionică (Mg^{++}), restul fiind legat cu anioni: fosfați, citrați și oxalați.

c. Tubul contort proximal

TCP reabsoarbe aproximativ 25% din Mg filtrat glomerular. **Concentrația luminală** a Mg crește odată cu ultrafiltrarea de-a lungul TCP. Raportul dintre concentrația Mg în

fluidul tubular comparativ cu cea din ultrafiltrat (TF/UF) este 1,7 la locul în care reabsorbția apei și sodiului a atins 50-55%. Absorbția fracționată globală a Mg în TCP (20-30% din încărcătura filtrată) este mai joasă decât reabsorbția fracționată a Ca (60-70%) sau a Na. Această reabsorbție fracționată urmărește modificările de la **nivelul absorbției sodiului și apei**, dar la o rată fracționată mai mică. Fluidul tubular are o concentrație absolută de Mg mai mare de 1,5 ori față de concentrația plasmatică. Concentrația absolută de Mg crește de-a lungul tubulilor într-o manieră lineară, paralel cu reabsorbția apei.

Reabsorbția Mg este dependentă de concentrația intraluminală de Mg, care, la rândul ei, este dependentă de transportul concurent al apei și Na.

d. Porțiunea dreaptă a tubului proximal și ramul descendent al ansei Henle au permeabilitate scăzută și reabsorb cantități foarte mici de Mg. Există o concentrație discret crescută a Mg la sfârșitul segmentului descendent al ansei Henle, comparativ cu cea din tubul proximal.

e. Ramul gros ascendent al ansei Henle

Reabsorbția Mg este maximală la acest nivel; 50-60% din Mg filtrat a fost reabsorbit între tubulii proximali și tubii distali. Aceasta reprezintă o rată de absorbție fracționată mai mare decât pentru Ca și Na.

Ansa Henle are o capacitate remarcabilă de a crește reabsorbția absolută pe măsură ce crește debitul oferit. La o concentrație luminală variind între 0-10 mM nu a fost demonstrată saturația mecanismului de transport (Tm). În contrast cu efectele modificării concentrației intraluminală de Mg, creșterea concentrației plasmatică de Mg determină o scădere marcată a reabsorbției: creșterea concentrației scade reabsorbția absolută și fracționată a Mg, independent de concentrația intraluminală a ionului.

Hipermagneziemia întârzie reabsorbția în ansa Henle prin inhibiția transportului Mg la nivelul membranei contraluminale. Nu s-au înregistrat modificări ale absorbției de NaCl, deci ar exista un efect specific pe transportul Mg. Reabsorbția Mg crește paralel cu hipermagneziemia, atinge un nivel aparent de saturație, iar la nivele extreme începe să scadă. Hipercalcemia inhibă reabsorbția Mg. Reabsorbția Mg la nivelul ansei este influențată de existența transportului pentru NaCl, ceea ce sugerează că transportul de Mg este pasiv și dependent de potențialul transmembranar generat de NaCl.

Voltajul luminal pozitiv este cauza deplasării pasive a Ca și Mg din lumen în sânge:

- diureticele de ansă, furosemidul - inhibă reabsorbția Ca, Mg și a NaCl la nivelul ansei Henle, sugerând dependența între aceste sisteme de transport. Reabsorbția acestor cationi este inhibată la un nivel mai mare decât pentru NaCl.

- creșterea ratei fluxului în ramul gros ascendent, așa cum se întâmplă în hipervolemie, poate altera gradientul de difuzie al Na și voltajul transmembranar concurent. Expansiunea lichidului extracelular duce la o excreție fracționată mai mare pentru Mg decât pentru Na; o creștere a excreției fracționate a sodiului de 1-2 ori este însoțită de o creștere de 10-15 ori a excreției Mg.

Mg este reabsorbit pasiv și prin **calea paracelulară**, datorită potențialului electric transepitelial. Această reabsorbție pasivă se produce doar la nivelul segmentului cortical al ramului gros ascendent. Factori care influențează fluxul de Mg transcelular afectează și permeabilitatea selectivă a căii paracelulare prin voltaj transepitelial.

f. Tubul contort distal și ductul colector

Tubul contort distal resoarbe Mg la un nivel apropiat de capacitatea maximă, în timp ce transportul Na și Ca este de obicei nesaturat.

5. Factori care afectează eliminarea renală a magneziului

a. Factori care scad secreția urinară a Mg

- depleția volumului extracelular;
- hipomagneziemia și depleția de Mg;
- hipocalcemia;
- PTH, ADH, glucagon, calcitonină și insulină.

b. Factori care cresc excreția urinară de Mg

- expansiunea volumului extracelular;
- hemodinamica (vasodilatația renală, peptide atriale);
- hipermagneziemia;
- hipercalcemia;
- diuretice de ansă - furosemid, acid etacrinic;
- diuretice osmotice - ureea, manitolul;
- administrarea cronică de diuretice tiazidice;
- depleția de fosfați;
- acidoza metabolică - cetoacidoza diabetică;
- ingestia de carbohidrați, proteine, alcool;
- excesul cronic de mineralocorticoizi.

PTH este reglator al transportului Mg. Alți hormoni (calcitonina, glucagonul și ADH-ul) alterează direct reabsorbția Mg. Glucocorticoizii, aldosteronul, hormonii tiroidieni și STH au efecte reduse asupra reabsorbției Mg.

(1) PTH

Crește reabsorbția de Mg și scade excreția de Mg prin mediatorul său cAMP. Locul de acțiune: ramul ascendent gros al ansei Henle și TCD.

(2) Alți hormoni mediați cAMP: ADH, calcitonină și glucagon.

Cresc reabsorbția Mg. Locul de acțiune al acestora este ansa Henle și TCD; pe lângă Mg, cresc și reabsorbția de Ca, Cl, K și Na.

(3) Alți hormoni

Glucocorticoizii și mineralocorticoizii cresc excreția urinară a Mg.

Administrarea cronică de mineralocorticoizi crește excreția urinară a Mg prin efect catabolic asupra osului sau/și creșterea RFG. Efectul este reversibil printr-o dietă complet desodată sau prin tratament cu spironolactonă.

Administrarea acută de metilprednisolon nu modifică excreția Mg.

Administrarea acută de mineralocorticoizi (aldosteron) scade excreția Na, dar nu modifică excreția Mg, indicând o disociere a transportului celor 2 cationi la nivelul tubului distal.

c. FPR și RFG

Creșterea RFG și a Mg filtrat, vasodilatația renală cu acetilcolină, bradikinină duc la creșteri mici ale excreției Mg, proporționale cu creșterea excreției de Na.

Administrarea de factor natriuretic atrial crește excreția urinară a Mg și Na prin modificări hemodinamice la nivelul TCP și ramurii ascendente groase a ansei Henle.

IRC, având RFG scăzută, se însoțește de creșterea excreției fracționate a Mg proporțional cu a Ca și Na. Pe măsură ce populația nefronică scade, fiecare nefron se adaptează prin excreția unei cantități mai mari din cantitatea filtrată pentru a menține balanța dintre aport și excreție. Acest mecanism adaptativ dispăre în stadiul uremic.

d. Balanța Na și volumul extracelular

Expansiunea volemică produce o creștere imediată a excreției de Mg; răspunsul este paralel cu creșterea excreției Na și Ca, dar excreția fracțională a Mg este de 2 ori mai mare decât a celorlalți 2 ioni. Aportul crescut de Mg în ansa Henle este excretat aproape neschimbat în urină datorită creșterii concomitente a aportului distal de Na din tubii proximali.

e. Hipermagneziemia

Concentrația serică a Mg este un factor major determinant al excreției de Mg.

Hipermagneziemia, rezultată din aport crescut sau prin administrare i.v. de Mg, crește excreția urinară de Mg datorită creșterii fracției filtrate, scăderii reabsorbției fracționale în tubii proximali și scăderii reabsorbției în ramura ascendentă a ansei Henle.

În prezența hipermagneziemiei, reabsorbția fracțională a Na și apei scade în tubii proximali datorită inhibiției efluxului net și unidirecțional al Na; aceasta duce la reducere proporțională a reabsorbției fracționale a Mg. Reabsorbția Mg în ansa Henle este mult

redușă în timpul hipermagneziemiei datorită acțiunii directe a Mg pe membrana bazolaterală a ramurii ascendente groase a ansei Henle. La nivelul tubului distal concentrația Mg crește brusc, depășind capacitatea distală de reabsorbție a Mg, astfel încât tot Mg rejeetat în ansa Henle apare în urină. Capacitatea de reabsorbție a Mg este crescută în stările de deficiență de Mg și scăzută în suprasaturarea cu Mg; acest lucru este valabil în special la nivelul ansei Henle.

Există și posibilitatea - limitată - a secreției de Mg în stările de hipermagnezie (în ramura descendentă).

f. Hipomagneziemia și depleția de Mg

Depleția primară de Mg secundară aportului insuficient prin dietă este foarte rară deoarece rinichiul are o mare capacitate de a conserva Mg. În stările cu deficit de Mg excreția fracțională a Mg este mult mai mică decât la normali. Reabsorbția proximală a Mg este redusă direct proporțional cu cantitatea scăzută de Mg filtrată. Reabsorbția în tubul distal și în ansa Henle sunt mai mari decât la normali; ramura ascendentă este locul principal în care reabsorbția Mg este crescută în stările de deficiență de Mg.

Deficiența de Mg se însoțește de hipocalcemie; hipercalcemia poate ea însăși să scadă reabsorbția Mg, ceea ce explică lipsa de corecție a transportului Mg. Majoritatea Mg administrat la pacienții cu depleție de Mg și hipocalcemie este excretat în urină datorită înținerii schimbului între Mg intracelular și cel extracelular.

g. Hipercalcemia și hipocalcemia

Hipercalcemia de orice cauză (HPTH, exces de vitamina D, cancer) crește mult excreția Mg; excreția Mg este superioară chiar excreției Ca.

Invers, hipermagneziemia duce la o magneziurie mai mare decât calciuria. Creșterea Ca plasmatic scade reabsorbția Ca și Mg în ansa Henle; reabsorbția Mg este inhibată mai mult decât a Ca. Reabsorbția absolută de Mg în tubul distal este modest crescută datorită creșterii aportului de Mg din ansa Henle; deoarece capacitatea de reabsorbție distală este scăzută, cea mai mare parte din Mg este excretat. Aceste date susțin existența unei competiții membranare Ca-Mg.

Hipocalcemia crește reabsorbția de Mg, permițând o reabsorbție completă a Ca și Mg în ansa Henle ca urmare a reducerii competiției pentru sistemul de transport de pe membrana contraluminală.

h. Depleția de fosfați

Restricția dietară de fosfați duce la un răspuns adaptiv al rinichiului de conservare a lor prin creșterea absorbției renale a fosfaților și dezvoltarea rezistenței la acțiunea fosfaturică a PTH. Sindromul de depleție de fosfați se însoțește de hipercalcemie și hipermagneziurie marcate, putând induce hipomagnezie simptomatică; defectul se produce în ramura ascendentă groasă și în tubii distali.

i. Acidoza și alcaloza

Acidoza metabolică se asociază cu excreție urinară crescută de Ca. Acidoza metabolică acută crește excreția urinară a Mg, efectul producându-se în ansa Henle.

Administrarea acută sau cronică de **bicarbonat** duce la scăderea excreției urinare a Mg.

j. Diuretice

Diureticele de ansă produc magneziurie masivă, mai mare decât natriureza și calciureza asociate.

Tiazidicele produc magneziurie discretă.

Diureticele osmotice, ca în hiperglicemie, cresc cu 40-50% excreția Mg, direct proporțional cu încărcătura osmotică. Diureticele economisitoare de K rețin Mg.

6. Hipermagneziuria

Există 2 forme de pierderi renale de Mg: o **formă pură**, în care defectul de conservare a Mg nu se însoțește de alte defecte de transport tubular, și o **formă impură** în care se asociază defect de reabsorbție tubulară renală cu un defect de absorbție intestinală a Mg.

Alte stări cu pierdere renală de Mg apar după expansiune marcată a volumului plasmatic, în hipercalcemia simptomatică, după administrarea prelungită de diuretice de ansă.

Diureza osmotică, cum este cea din cetoacidoza diabetică cu hiperglicemie și glicozurie sau în timpul administrării rapide de manitol, poate produce hipermagneziurie.

Alcoolismul cronic se poate asocia cu pierdere renală de Mg, de obicei asociată și cu malabsorbție intestinală de Mg.

Sindromul Bartter evoluează cu pierdere renală de Mg și hipomagneziemie, defectul de reabsorbție a Mg existând la nivelul tubilor distali; la unii pacienți cu sindrom Bartter, hipomagnezemia se însoțește de hipocalciurie, ceea ce duce la posibilitatea unui efect invers pe transportul Ca și al Mg la nivelul tubilor distali.

Pierdere renală de Mg în timpul terapiei cu cisplatinium apare chiar în prezența unei diete normale în Mg, se asociază cu hipomagneziemie și poate persista mult timp după oprirea terapiei cu cisplatinium. De obicei hipomagneziemie la acești pacienți este ușoară și asimptomatică. Cisplatinium are efect toxic pe porțiunea dreaptă a tubilor proximali, cu afectarea transportului de Mg și Ca, dar fără afectarea transportului NaCl. Modificări histologice sunt subțierea epitelului cu pierdere marginii în perie, pierdere mitocondriilor și îngroșarea membranei bazale a porțiunii drepte a tubilor proximali.

Aminoglicozidele, în special gentamicina, în doze toxice pot produce pierdere renală de Mg prin efect toxic pe tubii proximali; modificările sunt reversibile; se pot asocia și defecte de transport tubular ale Ca și fosfaților, ceea ce duce la hipercalciurie și fosfaturie.

Ciclosporina poate produce pierdere renală de Mg prin efect toxic atât pe tubii proximali, cât și pe tubii distali. Spre deosebire de cisplatinium, se corectează după oprirea terapiei.

7. Hipomagneziemie și hipermagneziemie

Organismul uman conține aproximativ 2000 mEq Mg, din care circa jumătate în schelet și cealaltă jumătate în țesuturile moi. Concentrația Mg este mai mare intracelular (15-20 mEq/kg) unde are activitate metabolică maximă (ficat, rinichi, mușchi striati). Lichidul extracelular conține 1% din Mg din organism. Concentrația plasmatică normală este între 1,5-2 mEq/l. 25-30% din Mg plasmatic este legat de proteine (în special albumine), iar restul se găsește sub formă difuzibilă. Principala parte din fracția difuzibilă este reprezentată de Mg liber ionizat.

Modificări ale Mg plasmatic nu reflectă întotdeauna alterări în Mg total al organismului. Hipomagneziemie indică de obicei un grad de depleție de Mg; un Mg seric normal nu exclude prezența depleției de Mg. Scăderea conținutului de Mg din mușchi apare în uremie, în ciuda unor nivele serice ale Mg normale sau crescute. Hipomagneziemie cu nivel normal al Mg intracelular apare în hipoalbumemiile severe sau în timpul stressului (lipoliza leagă Mg de lipide).

8. Efectul hipermagneziemiei și al deficienței de magneziu asupra rinichiului

a. Hipermagnezemia

Hipermagneziemie produce o creștere a excreției urinare a Na și Ca în ciuda reducerii semnificative a cantităților filtrate, ceea ce sugerează că natriureza și calciuria se datoresc inhibiției reabsorbției tubulare a acestor 2 ioni. Hipermagneziemie inhibă reabsorbția Na în tubii distali.

Hipermagneziemie acută produce scăderea excreției urinare a fosfaților, în ciuda creșterii concentrației serice a acestora; acest efect se datorează inhibiției secreției PTH.

b. Deficiența de Mg

Hipomagneziemie se asociază cu: reducerea nivelului seric al Mg, creșterea ureei sanguine, creșterea Ca seric, scăderea conținutului de K din mușchi; la nivel renal: reducerea RFG, proteinurie, aminoacidurie, fosfaturie, excreție urinară de Ca normală sau scăzută, kaliureză, calcificări renale, capacitate de concentrare normală sau scăzută.

Leziunea cea mai precoce constă în calcificări focale care devin evidente după 4 zile de dietă fără Mg; în a 2-a săptămână de depleție de Mg, la nivelul ramurii groase a ansei ascendente Henle apar microliți care conțin Ca și matrice organică; TCD și TC nu au depozite calcaroase. Obstrucția tubulară poate deveni permanentă, cu distrucția nefronilor și deteriorarea funcției renale. După 5 luni de tratament cu Mg apar cicatrici ale nefronilor

afecți, dar depozitele calcare din zona internă sunt încă prezente. Structura depozitelor calcare este similară cu a apatitei. La pacienții cu depleție de Mg se poate evidenția și nefrocalcinoză. Mecanismul calcificărilor renale din depleția de Mg este necunoscut.

9. Homeostazia magneziului, glandele paratiroide și calciul plasmatic

a. Hipermagneziemia inhibă activitatea paratiroidelor; hipomagneziemia crește eliberarea de PTH; uneori deficiența de Mg se asociază cu hiperplazie paratiroidiană;

b. Deficiența marcată de Mg inhibă eliberarea PTH din glandele paratiroide; administrarea i.v. de Mg la pacienții hipocalcemici este urmată aproape imediat de creșterea PTH; hipomagneziemia scade secreția de PTH, dar nu și sinteza sa la nivelul glandelor paratiroide.

Hipomagneziemia și depleția de Mg se asociază cu hipocalcemie. Scăderea PTH seric în stările de depleție de Mg se corelează cu scăderea Mg liber intracelular din eritrocite. Hipocalcemia din stările de depleție de Mg are alte cauze decât inhibiția eliberării PTH din glandele paratiroide, și anume: rezistența scheletică și renală la PTH, tulburarea echilibrului dintre os și fluidul extracelular.

HIPOMAGNEZIEMIA ȘI DEPLEȚIA DE MAGNEZIU

A. DEFINIȚIE

Deficiența de Mg este definită drept **scăderea conținutului Mg total** al organismului. Restricția prelungită și severă de Mg în dietă (sub 1 mEq/zi) poate produce deficiență simptomatică de Mg.

Prevalența deficienței de Mg în mediu intraspitalicesc este de circa 10%; în secțiile de ATI hipomagneziemia poate atinge 65%.

B. ETIOLOGIE

● Scăderea aportului

- malnutriție proteincalorică;
- terapie i.v. prelungită fără aport alimentar oral.

● Scăderea absorbției intestinale

- sindroame de malabsorbție;
- rezecții masive de intestin subțire;
- hipomagneziemia neonatală cu malabsorbție selectivă de Mg.

● Pierderi excesive prin fluidele organismului

- aspirație nazogastrică prelungită;
 - abuz de purgative;
 - fistule intestinale și biliare;
 - diaree severă;
 - lactație prelungită.
- #### ● Pierderi urinare excesive
- terapie diuretică;
 - faza poliurică a IRA;
 - diureza postobstructivă;
 - diureze posttransplant;
 - alcoolism cronic;
 - terapie i.v. prelungită cu aport excesiv de Na;
 - hiperaldosteronism primar;
 - stările hipercalcemice: cancere, HPTH, exces de vitamină D;
 - acidoza metabolică (starvare, cetoacidoză, acidoză tubulară renală);
 - diabet (diureza osmotică indusă de glucoză și din timpul sau după terapia cetoacidozei);
 - depleția de fosfați;
 - hipertiroidism;
 - toxicitate aminoglicozidică;
 - amfotericină în doze toxice;
 - terapia cu cisplatinium, ciclosporină, pentamidină.

- **Altele**

- hipomagneziemia idiopatică;
- pancreatita acută;
- sindrom Bartter;
- porfirie cu secreție inadecvată de ADH.

- **Transfuzii multiple cu sânge citratat**

- 1. **Boli gastrointestinale**

Scăderea absorbției intestinale cu pierdere de Mg prin scaun la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale se asociază de obicei cu hipomagnezie și depleție de Mg. Incidența hipomagneziei în sindroamele de malabsorbție poate atinge 30-40 %. În steatoree, excreția fecală a Mg depășește aportul datorită formării de săpunuri de Mg.

- 2. **Pancreatita acută**

La 25-35 % din pacienții cu pancreatită acută apare hipomagnezie, uneori severă ($< 1 \text{ mEq/l}$). Mg seric poate fi inițial normal și hipomagnezie se dezvoltă în timpul primei săptămâni de boală.

- 3. **Alte situații**

Diureticele, cu excepția acetazolamiei, cresc excreția urinară a Mg. Administrarea lor la pacienții cu stări edematoase poate duce la hipomagnezie și deficiență de Mg. Hipomagnezie, ca și hipokalemia, poate precipita intoxicația digitalică. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă tratați cu digitalice și diuretice se impune monitorizarea Mg plasmatic.

Hipercalcemia inhibă reabsorbția tubulară a Mg și pacienții cu stări hipercalcemice pot dezvolta magneziurie și hipomagnezie. Bolnavii cu HPTH primar pot avea o balanță negativă a Mg cu nivel plasmatic al Mg normal sau scăzut; după rezecția adenomului paratiroidian, excreția urinară a Mg scade și balanța Mg se pozitivează; la unii dintre pacienți care au afectare osoasă severă, post operator poate apărea hipomagnezie severă datorită depunerii rapide a Mg în oase. Hipomagnezie este frecventă la pacienții cu hipercalcemie asociată neoplasmelor, în special în timpul tratamentului hipercalcemiei cu saluretice.

- Pacienții cu **hipertiroidism** pot avea o balanță negativă a Mg datorită hipermagneziurie. În **mixedem**, nivelul seric al Mg crește și balanța Mg este pozitivă. Tratamentul ti-reotoxicozei sau a hipotiroidismului restabilește balanța Mg.

- **Hiperaldosteronismul** se asociază cu hipermagneziurie și hipomagnezie; îndepărtarea chirurgicală a tumorii secretante de aldosteron corectează tulburarea metabolismului Mg.

- **Glicozuria și acidoza** cresc Mg urinar. În timpul terapiei cu insulină și lichide a cetoacidozei diabetice, hipomagnezie obișnuită a diabeticului se poate agrava datorită pierderilor continue urinare de Mg, precum și a intrării Mg în celule sub acțiunea insulinei.

- Hipomagnezie a fost adesea observată la pacienții cu **alcoolism cronic**, în timpul **abstinenței** și la pacienții cu **delirium tremens**. Hipomagnezie din alcoolism cronic se asociază cu deficiență de Mg; **cauzele principale** sunt aportul dietar scăzut și creșterea pierderilor urinare. Hipomagnezie întâlnită la pacienții cu ciroză hepatică etanolică se datorează mai mult alcoolismului cronic decât decompensării hepatice.

- În faza de reluare a diurezei din IRA, după ridicarea unui obstacol, posttransplant, în primele două zile după diverse intervenții chirurgicale, hipermagneziuria este obișnuită.

- **Depleția de fosfați** se asociază ocazional cu hipomagnezie prin pierderi urinare crescute de Mg.

- La bolnavii cu **porfirie acută intermitentă** hipomagnezie este datorată hemodiluției secundare retenției de apă ca urmare a secreției inadecvate de ADH.

C. MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR

- **SNC**

- anorexie, greață, slăbiciune, apatie;

- fibrilații musculare;
- tremor;
- ataxie;
- vertij;
- spasm carpopedal;
- tetanie francă;
- hiperreflexie, ocazional hiporeflexie;
- depresie;
- iritabilitate;
- tulburări psihotice.

● Cardiovasculare

- **modificări ECG:** prelungirea QT, scurtarea segmentului ST, alungirea undei T;
- creșterea iritabilității miocardice: aritmii atriale și ventriculare;
- creșterea incidenței intoxicațiilor digitale;
- scăderea contractilității miocardice;
- HTA.

● Musculoscheletice

- anormalități ale funcției mușchiului scheletic;
- potențiale miopatic-like;
- fibrilații musculare.

● Osoase

- rezistență la acțiunea calcemică a PTH;
- creșterea incidenței osteoporozei.

● Endocrine

- scăderea secreției PTH;
- rezistență la acțiunea calcemică a PTH;
- creșterea secreției de renină și aldosteron;
- reducerea activității lipolitice.

● Celulare

- reducerea respirației mitocondriale;
- tulburarea fosforilării oxidative;
- alterarea integrității membranei celulare;
- alterarea activității Na^+/K^+ ATP-azei;
- afectarea sintezei ADN;
- reducerea activității ciclului Krebs.

D. LABORATOR

- hipomagnezieemie, hipocalcemie, hipokalemie;
- hipofosfatemie, ocazional hiperfosfatemie;
- Mg și Ca urinar scăzute;
- Mg scăzut în LCR.

E. DIAGNOSTICUL DEFICIENȚEI DE MG

Este obligatorie identificarea cauzei deficienței de Mg. Subiecții normali excretă 85% din Mg administrat parenteral în 24 ore, în timp ce cei cu deficiență de Mg pot reține mai mult de 20% din Mg administrat i.v.; retenția Mg administrat i.v. este semn de deficiență de Mg chiar în prezența unui nivel seric normal al Mg.

F. TRATAMENT

Mărimea deficitului este greu de estimat; tratamentul se face de obicei empiric. Necesarul de Mg va fi dublu față de deficitul estimat, întrucât circa 50% din Mg administrat se va pierde prin urină în stările cu deficiență marcată a acestui ion.

Se folosește sulfatul de Mg ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) pentru terapie parenterală; GM este 246,5 daltoni și fiecare gram de sare conține 8,12 mEq de Mg. Repleția poate fi obținută prin administrare i.v. sau i.m.; de obicei se administrează 16 mEq la fiecare 8 h i.m.;

injecțiile i.m. pot fi dureroase; se pot administra i.v. continuu 48 mEq/24 ore. Restabilirea unui nivel seric normal nu semnifică repleția și tratamentul trebuie continuat circa 3-7 zile. La pacienții cu convulsii sau/și aritmii cardiace se poate administra 8-16 mEq în 5-10 minute apoi 48 mEq/zi. La pacienții cu pierdere cronică de Mg se recomandă administrarea orală în doze de 25-50 mEq/zi în mai multe doze; terapia orală poate să nu fie tolerată de toți pacienții, putând da diaree. Dozele de Mg trebuie reduse în IRC.

La pacienții care necesită aspirație gastrică sau la cei care sunt „hrăniți“ parenteral este necesară suplimentarea zilnică cu 10-15 mEq de Mg.

HIPERMAGNEZIEMIA

A. ETIOLOGIE

- pacienții cu IRA sau IRC;
- iatrogenă (administrare i.v.);
- la noi născuți din mame care au fost tratate cu Mg pentru eclampsie;
- în timpul terapiei cu purgative sau clisme ce conțin Mg;

B. SEMNE ȘI SIMPTOME

Sunt rezultatul efectelor farmacologice ale acestui ion pe sistemul cardiovascular și SNC. La valori ale Mg seric între 3-5 mEq% bolnavul instalează greață și vărsături; între 4-7 mEq% = astenie musculară, apatie, hiporeflexie; între 5-10 mEq% = hipotensiune arterială, tulburări de conducere, bradicardie; între 10-15 mEq% = areflexie, comă, paralizie respiratorie.

C. TRATAMENT

Se sistează administrarea Mg sub orice formă; se administrează i.v. săruri de Ca (5-10 mEq = 100-200 mg). Uneori este necesară dializa peritoneală sau hemodializa. La pacienții care dezvoltă paralizie respiratorie este necesară ventilație mecanică până Mg seric se restabilește.

IX. HOMEOSTAZIA CALCIULUI

A. ABSORBȚIA INTESTINALĂ A CALCIULUI

Ca ionic se absoarbe la nivel intestinal prin 3 mecanisme:

1. intercelular, la nivelul complexelor joncționale strânse intercelulare și la nivelul spațiului intercelular, prin convecție (împreună cu apa) și prin difuziune pasivă (în funcție de gradientul electrochimic); absorbția pasivă intercelulară este suficientă menținerii unei balanțe calcice când Ca total al organismului este normal;

2. transcelular (mecanism activ), constând în:

- intrarea Ca în celulă prin membrana apicală, proces consumator de energie și favorizat de gradientul electrochimic, până la saturație; intrarea se produce prin canalele de calciu și poate fi modificată de alterarea compoziției lipidice a marginii în perie
- în citoplasma celulei intestinale, Ca se leagă de 2 proteine specifice dependente de vitamina D: calbindina D28 (GM 28000 D) și calbindina D9 (GM 9000 D) care au rol de a favoriza difuzarea Ca în enterocite;

- ieșirea Ca prin membrana bazolaterală se face prin mecanisme active: un mecanism independent de Na, dependent de Mg ATP-aza și un mecanism de schimb Ca-Na

3. translocația Ca prin vezicule de endocitoză: Ca intrat în celulă prin canalele de Ca activate este inițial legat de proteine specifice, apoi translocat în veziculele Golgi. La nivelul membranei bazolaterale, veziculele fuzionează și se produce endocitoza Ca. O variantă a acestui mecanism este fuziunea veziculelor cu lizozomi primari, înglobarea în aparatul Golgi cu formarea de lizozomi secundari care fuzionează la nivelul membranei bazolaterale și duc la exocitoza Ca.

B. DIETA ȘI ABSORBȚIA Ca

● **Aportul zilnic de Ca** este de aproximativ 1000 mg/zi, din care 350 mg se absorb intestinal și 650 mg se pierd prin scaun. În afară de Ca din dietă, încă 200 mg Ca produs

endogen prin secreție intestinală ajung în intestin; din această cantitate, 50 mg se reabsorb și 150 mg se excretă prin scaun. Din cele 1200 mg Ca ajunse zilnic în intestin, 400 mg se absorb și 800 mg se elimină.

- **Absorbția Ca** crește direct proporțional cu aportul de Ca din dietă; creșterea este abruptă la aport < 10 mg/kg/zi

- În cazul unei diete sărace în Ca, predomină **mecanismele active** de absorbție ale Ca. Când aportul de Ca este de 3 mg/kg/zi, pierderile de Ca prin scaun sunt egale cu cantitatea de Ca din dietă și nu există absorbție netă. La un aport sub 3 mg/kg/zi, balanța Ca se negativează (Ca scaun $>$ Ca dietă).

- În cazul unei diete bogate în Ca predomină **mecanismele pasive** de absorbție ale Ca în intestin (prin creșterea gradientului chimic și electric).

C. ABSORBȚIA Ca ȘI VITAMINA D

- **1,25 (OH) $_2$ D $_3$** este principalul factor ce reglează absorbția intestinală a Ca; stimulează direct atât absorbția activă, cât și pe cea pasivă.

- Stimularea absorbției active, transcelulare se face prin 2 căi:

- fără stimularea sintezei de proteine; apare după 4 minute de la administrarea vitaminei D;
- efectul pe termen lung se produce prin stimularea exprimării de noi gene pentru sinteza proteică.

- La doze fiziologice, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ stimulează absorbția Ca numai în duoden. La doze mari este stimulat și colonul. Numai la doze foarte mari (toxice) sunt activate jejunul și ileonul.

D. FACTORI CARE SCAD ABSORBȚIA Ca

1. Dieta

- a. **consumul crescut de pâine neagră** se însoțește de scăderea absorbției Ca datorită prezenței de acid fitic sau acid uronic care se leagă de Ca;

- b. un **aport scăzut de Ca** în dietă se însoțește de scăderea absorbției pasive a Ca (prin scăderea concentrației intraluminală) și scăderea absorbției totale a Ca în ciuda persistenței mecanismelor active de absorbție. La un aport de Ca sub 400 mg/zi balanța calcică se negativează.

- c. tulburările de malabsorbție **cresc excreția de grăsimi**, formând complexe între Ca și acizii grași liberi (săpunuri neresorbabile).

- d. absorbția Ca este scăzută la **alcoolicii cronici**:

- steatoreea scade absorbția Ca și a vitaminei D;

- la nivel hepatic este alterată 25 hidroxilarea vitaminei D;

- alcoolul are efect toxic direct pe microvilii și mitocondriile din celulele intestinale. Administrarea acută de alcool crește absorbția Ca prin stimularea secreției de acid gastric

- e. **fluorul** în exces scade absorbția Ca prin interferarea cu transportul de Ca.

- f. **oxalații și citrații** pot lega Ca în intestin cu formarea de precipitate.

2. Tulburările metabolismului vitaminei D

În stările cu deficiență/dependență/rezistență la vitamina D, absorbția Ca este scăzută.

3. În IRC se produc:

- scăderea sintezei renale de 1,25(OH) $_2$ D $_3$;

- uremia pare să scadă absorbția Ca prin mecanisme independente de vitamina D.

4. Vârsta înaintată

Peste 70 ani, în scăderea absorbției Ca sunt implicați:

- aportul redus de Ca;

- scăderea sintezei de 1,25(OH) $_2$ D $_3$;

- rezistența intestinului la acțiunea vitaminei D.

5. Factori hormonal

- stările cu **hipoparatiroidism** se însoțesc de scăderea absorbției Ca, atât datorită scăderii sintezei renale de vitamina D, cât și faptului că PTH are efect direct de stimulare a absorbției Ca;

- **glucocorticoizii** suprimă absorbția Ca (mecanism necunoscut) când sunt administrați cronic sau în doze mari; la doze mici stimulează absorbția Ca;
- **somatostatina** scade absorbția Ca prin stimularea secreției de Ca în colonul descendent și ileon.

6. Alți factori:

- a. sindrom de malabsorbție
- b. după gastrectomie poate apare malabsorbție de Ca, osteomalacie, osteoporoză, fracturi; factorii care contribuie la scăderea absorbției Ca sunt: excluderea duodenului și jejunului proximal din tractul intestinal, accelerarea tranzitului intestinal, steatoreea, alterarea metabolismului vitaminei D.
- c. la diabetici: absorbția redusă a Ca^{+} , deoarece scad calbindinele intestinale și scade nivelul plasmatic al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (mecanism necunoscut).
- d. în osteoporoza postmenopauză, malabsorbția de Ca se datorează deficienței de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
- e. medicamente: colchicina, teofilina, aluminiu scad absorbția intestinală a Ca.

E. FACTORI CARE CRESC ABSORBȚIA INTESTINALĂ A Ca

1. Dieta

- a. dieta săracă în fosfați crește absorbția intestinală a Ca, crește producția de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, dar balanța Ca devine negativă datorită creșterii pierderii renale de Ca, determinată în parte de creșterea resorbției osoase.
- b. lactoza și alte zaharuri (manoză, rafinoză) stimulează absorbția Ca în intestin, atât cea activă cât și cea pasivă, prin mecanismele necunoscute. Glucoza crește și ea absorbția intestinală a Ca prin activarea cotransportorului Na-glucoză care, la rândul lui, activează canalele intercelulare de Ca.
- c. un exces proteic în dietă sau unii aminoacizi (L-lizină, L-arginină) cresc absorbția Ca. Conținutul crescut de fosfați al dietei hiperproteice scade excreția urinară de Ca contrabalansând efectul proteinelor
- d. sărurile biliare cresc absorbția intestinală a Ca (independent de vitamina D) prin creșterea solubilității sărurilor de Ca și prin efect direct asupra absorbției intestinale.
- e. absorbția intestinală a Ca este mai mare dacă aportul zilnic de Ca este divizat în doze mai mici: eficiența absorbției Ca variază invers proporțional cu mărimea dozei de Ca.
- f. acidul ascorbic crește absorbția Ca.
- g. penicilina, cloramfenicolul, neomicina cresc absorbția Ca.
- h. o dietă săracă în Mg crește absorbția Ca.

2. **Stări fiziologice cu necesități crescute** de Ca sunt perioadele de creștere, sarcina, perioada de alăptare. În aceste situații este crescută sinteza de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ceea ce duce la creșterea absorbției intestinale a Ca; este stimulată și absorbția Ca independentă de vitamina D.

3. Factori hormonal care cresc absorbția Ca:

- PTH;
- STH;
- prolactina, estrogenii;
- sarcoidoza se însoțește de creșterea absorbției intestinale a Ca secundar creșterii producției de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ în afara rinichiului și anume la nivelul „celulelor sarcoide“ (macrofagele alveolare pulmonare și celulele ganglionilor afectați);
- pacienții cu hipercalciurie și litiază calcică au absorbție intestinală crescută de Ca;
- sindromul lapte-alkaline se însoțește de creșterea absorbției intestinale a Ca, hipercalcemie, scăderea funcției renale, alcaloză; apare după ingestia de cantități crescute de lapte sau/și CaCO_3 (sindromul aparține istoriei medicinei, respectiv perioadei în care terapia bolii ulceroase se făcea cu lapte și alcaline).

F. TRANSPORTUL Ca LA NIVEL RENAL

Ca reprezintă 2% din greutatea corporală. Este un component major al osului și este principalul mesager ionic intracelular necesar activării și reglării a numeroase funcții celulare. Homeostazia Ca este menținută de conlucrarea a 3 organe: intestin, rinichi și os.

1. Ca extracelular

La adult, Ca plasmatic normal este 8,8-10,3 mg/dl (circa 2,5 mmol/l); la copii, Ca plasmatic normal ajunge până la 11 mg/dl.

În plasmă, Ca se găsește sub 4 forme:

- 46 % este legat de proteine, în special albumină;
- 54% este reprezentat de fracția filtrabilă (la nivel glomerular) de Ca, care cuprinde:
 - Ca legat în complexe = 6% din Ca total plasmatic;
 - Ca ionic liber = 48% din Ca total plasmatic.

2. Ca intracelular

● Concentrația totală a Ca intracelular este de 0,5 mM; majoritatea este sechestrată în reticulul endoplasmatic și mitocondrii sau legat de proteinele citoplasmaticе, așa încât Ca liber ionic este de 10^{-3} M.

● În celulele tubulare renale, Ca intră prin marginea în perie împotriva gradientului electrochimic prin difuziune facilitată, stimulată de transportul electrogenic al Na prin membrana bazolaterală. Calciul mai poate intra la nivelul marginii în perie fie pe cale pasivă, fie prin canalele de calciu. În celulă, Ca este stocat în reticulul endoplasmatic și mitocondrii, apoi este expulzat la nivelul membranei bazolaterale. În extruzia Ca sunt implicate 2 mecanisme: schimbul $3\text{Na}^+-2\text{Ca}^{++}$; pompele calcice dependente de ATP (schimb $\text{Ca}^{++}/\text{H}^+$ dependent de ATP; secreție de Ca^{++} și H^+ dependentă de ATP).

3. Manevrarea renală a Ca

La o RFG de 100 ml/min și un Ca ultrafiltrabil de 60 mg/dl, zilnic se filtrează 8-9 g de Ca. Din această cantitate, 98-99% se reabsoarbe la nivel tubular, așa încât prin urină se excretă zilnic 150-200 mg, cantitate aproximativ egală cu absorbția netă de Ca. 70% din Ca filtrat se reabsoarbe în segmentele tubulare proximale, 20% în ramura ascendentă groasă a ansei Henle, 5-10% în tubii distali și sub 5% în nefronul terminal.

a. Filtrarea glomerulară

- cantitatea de Ca filtrată depinde de RFG și de concentrația Ca ultrafiltrabil din plasmă;
- creșterea RFG prin aport proteic crescut, vasodilație renală, administrarea de steroizi se însoțește de creșterea reabsorbției, menținându-se echilibrul glomerulotubular, astfel că reabsorbția fracțională și excreția urinară sunt nemodificate;
- alterări ale concentrației Ca ultrafiltrabil se însoțesc de modificări în același sens ale excreției urinare.

b. Segmentele tubulare proximale reabsorb Ca filtrat.

Morfologic, tubii proximali se divid în 3 segmente: S1 (primele 2/3 ale TCP), S2 (1/3 terminală a TCP + porțiunea inițială a tubilor dreپți proximali) și S3 (restul din tubii dreپți proximali). TCP reabsorbе 60% din Ca filtrat, iar tubii dreپți proximali 10%. În TCP, reabsorbția Ca se face atât pasiv, datorită gradientului electrochimic, cât și activ. În porțiunea dreaptă a segmentului S2, reabsorbția Ca este pasivă. În segmentul S3 reabsorbția este atât activă, cât și pasivă. Mișcarea pasivă a Ca se face pe cale paracelulară; cea activă se face prin intermediul unei ATP-aze calcice cu afinitate mare și prin schimb $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$.

c. Ansa Henle reabsoarbe Ca numai la nivelul ramurii ascendente groase (20% din Ca filtrat); transportul este în principal pasiv la nivelul membranei apicale, fiind determinat de diferența de potențial electric; acest transport este saturabil.

d. Segmentele tubulare distale reabsorb circa 10% din Ca filtrat prin mecanism activ; ele reabsorb 90% din Ca ajuns la nivelul lor, dar concentrația Ca la acest nivel este destul de mică (majoritatea s-a reabsorbit în segmentele proximale). Tubii distali pot fi considerați punctul de control al excreției urinare a Ca. Ei sunt structuri heterogene, fiind formați din 4 porțiuni distincte morfologic și funcțional:

- o porțiune ascendentă;
- o porțiune „deschisă”;
- o porțiune „granulară” (tubul conector sau TCD distal);
- o porțiune „luminoasă”.

Se pare că din toate aceste porțiuni, **tubii conectori** sunt în principal responsabili de reabsorbția Ca în segmentele tubulare distale.

e. Ductul colector reabsoarbe sub 5% din Ca filtrat, prin mecanism activ dependent de ADH și independent de PTH sau cAMP.

4. Factorii ce influențează manevrarea Ca la nivel renal

a. Concentrația plasmatică

(1) **hipercalcemia** determinată de alte cauze decât HPTH duce la creșterea excreției urinare a Ca prin creșterea Ca filtrat și scăderea reabsorbției tubulare în toate segmentele tubulare.

(2) **hipocalcemia** scade Ca ultrafiltrabil și cantitatea filtrată de Ca.

b. Volumul plasmatic

(1) **expansiunea volumului extracelular** prin administrarea intravenoasă de soluții saline crește excreția de Na și Ca prin scăderea reabsorbției Ca în tubii proximali și distali.

(2) **scăderea volumului extracelular** duce la scăderea excreției Na și Ca.

c. Echilibrul acidobazic

(1) **Acidoza metabolică acută** sau **cronică** se însoțește de creșterea excreției Ca indiferent de modificările fracției filtrate sau de nivelul seric al PTH. Alcaloza metabolică are efect invers.

Acidoza metabolică acută scade reabsorbția Ca în tubii proximali datorită inhibării transporturilor la nivel proximal, cât și scăderii HCO_3^- luminal la acest nivel.

Acidoza metabolică cronică inhibă, independent de PTH, reabsorbția Ca și în TCD.

(2) **Alcaloza metabolică** crește reabsorbția distală a Ca.

d. Hormoni

(1) **PTH** este factorul reglator principal al excreției renale a Ca și acționează prin intermediul adenilatciclazei existente la nivelul tuturor segmentelor nefronului. PTH scade cantitatea filtrată de Ca prin scăderea RFG; crește reabsorbția tubulară a Ca. PTH are efect principal la nivelul ansei Henle și mai puțin pe TCD; nu are efect pe reabsorbția Ca la nivelul TCP.

(2) **Metabolizii vitaminei D**, în administrare **cronică**, au efect direct de scădere a reabsorbției Ca în segmentele tubulare distale; în administrare **acută** nu au efect semnificativ asupra reabsorbției Ca.

(3) **Calcitonina**, în doze suprafiziologice, este hipercalcemică; în doze fiziologice este hipocalcemică în absența PTH. Crește reabsorbția Ca în porțiunea medulară a ramurii ascendente groase a ansei Henle.

(4) **Administrarea de insulină**, hiperinsulinemia și administrarea de glucoză se asociază cu hipercalcemie, prin scăderea reabsorbției Ca în ansa Henle și tubii distali.

(5) **Glucagonul** are efect natriuretic și calciuretic secundar creșterii FSR și RFG.

(6) **STH** determină hipercalcemie prin antagonism cu PTH sau prin creșterea volumului extracelular.

(7) **Hormonii tiroidieni și excesul cronic de glucocorticoizi** cresc excreția Ca prin creșterea resorbției osoase (mobilizează Ca din oase).

(8) **Estrogenii** scad resorbția osoasă și scad excreția urinară a Ca.

(9) **Administrarea cronică de mineralocorticoizi** produce hipercalcemie prin creșterea volumului extracelular.

e. Diuretice

(1) **Diureticele osmotice** produc o creștere paralelă a excreției urinare de Na și Ca, prin scăderea reabsorbției lor la nivelul tuturor segmentelor tubulare.

(2) **Diureticele tiazidice** în administrare **acută** produc o creștere tranzitorie a Ca plasmatic total și ionizat, secundar stimulării PTH-dependente a resorbției osoase. În administrare **cronică** produc o creștere constantă a Ca total și ionic plasmatic datorită hemoconcentrației și scăderii excreției urinare a Ca (crește reabsorbția Ca în segmentul distal în administrare acută; în administrare cronică scade reabsorbția în tubii proximali și distali).

(3) **Diureticele de ansă** în administrare acută cresc mult excreția Na și a Ca prin inhibarea transportului de Na și Cl în ramura ascendentă a ansei Henle și scăderea pozitivității lumenului ceea ce scade transportul pasiv al Ca. Furosemidul poate fi folosit în tratamentul hipercalcemiei severe.

(4) **Amiloridul, triamterenul și spironolactona** cresc excreția Na și scad excreția Ca. Amiloridul scade negativitatea luminală în tubii distali, ceea ce crește reabsorbția Ca. Spironolactona inhibă efectul mineralocorticoizilor în nefronii distali.

f. Alți ioni

(1) **Excesul de fosfați** scad excreția Ca datorită creșterii reabsorbției Ca în segmentele tubulare distale, secundar creșterii secreției de PTH determinate de scăderea inițială a Ca ionizat plasmatic.

Depleția de fosfați se asociază cu hipercalcemie, corectată parțial de PTH.

(2) **Hipermagneziemia** se asociază hipercalcimiei prin inhibarea extruziei bazolaterale de Ca în ramura ascendentă groasă a ansei Henle.

G. HIPERCALCEMIA ȘI HIPOCALCEMIA

PTH crește mobilizarea Ca din oase, crește reabsorbția tubulară a Ca, crește absorbția intestinală a Ca (direct sau prin intermediul vitaminei D). În exces, PTH produce hipercalcemie.

Vitamina D crește absorbția intestinală a Ca și crește reabsorbția osoasă; în exces produce hipercalcemie.

Calcitonina inhibă mobilizarea Ca din oase.

O persoană cu 70 Kg conține aproximativ 1,3 kg Ca în organism:

- 99% în oase și dinți;
- 1% în celulele țesuturilor moi;
- 0,1% în spațiul extracelular.

Circa 500 mg Ca părăsesc osul zilnic și aceeași cantitate este depozitată înapoi în schelet; pierderile urinare de Ca sunt egale cu absorbția de Ca la nivel intestinal.

Ca plasmatic total variază între 4,4-5,2 mEq/l (8,8-10,4 mg/dl), cu variații individuale în funcție de concentrația serică a albuminei (3,9-4,8 g/dl), gradul de hidratare și modul de recoltare a probei de sânge.

Ca plasmatic total este constituit din 2 fracții: **Ca legat de proteine** ($40 \pm 5\%$ din total) și **Ca difuzibil**, nelegat de proteine ($60 \pm 5\%$ din total). $6 \pm 5\%$ din fracția difuzibilă se află sub formă de complexe cu bicarbonat, fosfat și acetat; $94 \pm 5\%$ este reprezentat de Ca ionic liber (circa 1/2 din Ca total plasmatic).

Concentrația Ca total seric se modifică în funcție de:

- modificarea concentrației proteinelor serice: scăderea albuminelor serice duce la scăderea fracției Ca legate de proteine, cu scăderea Ca total seric și rămânerea în limite normale a Ca ionic; fracția difuzibilă va reprezenta un procent mai mare din Ca total (o scădere a albuminei serice cu 1g/dl se asociază cu o scădere a Ca seric cu 0,8-1 mg/dl).

- deoarece doar o mică cantitate de Ca se leagă de globuline, Ca seric nu se modifică când există alterări ale concentrației globulinelor serice; totuși, când concentrația lor este foarte mare ($> 8\text{g/dl}$), poate apărea hipercalcemia ușoară-medie prin creșterea fracției de Ca legat de globuline. Unele proteine mielomatoase (IgG) au capacitatea crescută de legare a Ca, așa încât Ca seric poate crește în prezența unei concentrații normale de globuline; în acest caz, Ca ionic este normal și acest tip de hipercalcemie nu necesită tratament. La un bolnav cu hiperglobulinemie și Ca seric total crescut trebuie măsurat Ca ionic pentru a diferenția hipercalcemia reală (creșterea Ca ionic) de hipercalcemia secundară creșterii globulinelor serice.

- **Legarea Ca de proteine** poate fi modificată de diverși factori:

- **PTH** scade legarea Ca de albumină (bolnavii cu PTH seric crescut și Ca seric total normal pot avea Ca ionic crescut);

- **creșterea pH-ului plasmatic** crește legarea Ca de proteine și invers, **scăderea pH-ului plasmatic** duce la scăderea legării Ca de proteine; acest lucru este important în tratarea

pacienților cu IRC (acidotici și hipocalcemici) cu bicarbonat; creșterea rapidă a pH-ului plasmatic poate produce convulsii datorită scăderii Ca ionic plasmatic;

- **concentrația Na seric:** hiponatremia < 120 mEq/l sau hipernatremia > 155 mEq/l produc modificări ale Ca seric total. **Hiponatremia** crește legarea Ca de proteine; **hipernatremia** invers; în ambele cazuri concentrația Ca ionic nu se modifică;

- dacă atunci când se recoltează proba de sânge garoul este menținut $> 2-3$ minute, lichidul fără proteine se extravazează și apare o concentrație mai mare de proteine sanguine și deci o valoare fals crescută a Ca legat de proteine

- dacă, din cauze fiziologice sau patologice, concentrația Ca ionic se modifică, apar modificări paralele ale Ca legat de proteine, ale calcemiei totale; în hipo- sau hipercalcemiile rezultate din modificări primare ale Ca ionic, proporția Ca difuzibil și a celui nondifuzibil rămâne constantă.

HIPERCALCEMIA

A. ETIOLOGIE

1. **Neoplazii:** hipercalcemia apare la 10-20% din pacienți, de obicei în stadiile terminale. Cel mai frecvent apare în carcinom pulmonar (de obicei cancer epidermoid, cu celule mari, adenocarcinom), cancer de sân, carcinom scuamos al capului, gâtului, cancer esofagian, cancer genitale la femei, hipernefroză, mielom multiplu. Apare rar în limfoame (limfomul Burkitt) și nu apare în leucemii.

Mecanismul de producere al hipercalcemiei din neoplazii poate fi:

a. prin metastaze osoase;

b. prin producția la nivelul tumorii de factori ce cresc resorbția osoasă; acest ultim efect poate rezulta din:

- secreția unei proteine PTH-like; aceasta este formată din 141 aminoacizi și are o GM de 16.000; fragmentul său aminoterminal este identic cu al PTH; se leagă de receptorul PTH-ului, stimulează adenilatciclaza renală și produce fosfaturie și hipocalciurie cu hipofosfatemie și hipercalcemie; la nivelul osului stimulează resorbția osoasă, dar nu și formarea osului (ca PTH-ul real);

- unele tumori (cancer pulmonar cu celule mici, adenocarcinom ovarian, cancer primitiv neuroectodermic) pot secreta PTH;

- cancerul de sân, unele leiomioblastoame pot secreta $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$;

- unele tumori solide (cancer epidermoid de amigdale, de plămân, penis, carcinomul pancreatic sau renal, hepatom, melanom) pot produce PGE_1 și PGE_2 , care produc hipercalcemie probabil prin creșterea resorbției osoase;

- unele tumori solide pot secreta factori de creștere și transformare în formele alfa și beta; factorul alfa stimulează resorbția osoasă osteoclastică;

- mielomul multiplu, limfoamele pot produce hipercalcemie prin secreția de citokine ce stimulează resorbția osoasă: IL1 alfa, IL1 beta, factor beta de necroză tumorală (limfotoxină), factor de creștere și transformare alfa;

- boala Hodgkin, limfoamele cu celule T pot secreta $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.

2. **Hiperparatiroidismul primar** (a 2-a cauză de hipercalcemie după neoplazii)

80% din pacienți au adenom unic paratiroidian sau multiple adenoame; 15% au hiperplazie glandulară, 4% au carcinom paratiroidian. La cei cu hiperplazie glandulară există frecvent **agregare familială**, cu transmitere **autosomal dominantă**. Se poate manifesta singular ca HPTH sau face parte din sindromul de neoplazii endocrine multiple (NEM).

- În **NEM tip I**, HPTH se asociază cu adenoame pituitare, pancreatice, adrenale și tiroidiene.

- În **NEM tip IIa**, HPTH apare la 20-30% din pacienții care au carcinom medular tiroidian și feocromocitom.

- În **NEM tip II**, HPTH este rar și se asociază cu neuroame mucoase, carcinom medular tiroidian, feocromocitom.

● O formă particulară de HPTH este **HPTH primar neonatal**, care apare la gemeni și are transmitere autosomal dominantă sau recesivă; are mortalitate foarte mare (peste 50% în primul an) și de aceea necesită diagnosticare precoce și tratament. Nou născuții au hipotonie, insuficiență respiratorie, fracturi, hipercalcemie marcată, hipofosfatemie. Se datorează hiperplaziei glandelor paratiroide și tratamentul este chirurgical.

3. Hipercalcemia hipocalciurică familială - boală congenitală cu transmitere autosomal dominantă; se caracterizează prin hipercalcemie, hipofosfatemie, hipermagneziemie, acidoză hipercloremică, hipocalciurie, hipomagneziurie. PTH seric este normal sau ușor crescut, necorelându-se cu nivelul foarte crescut al Ca seric. Hipercalcemia nu este simptomatică și nu necesită tratament decât rar (în caz de ulcer peptic, nefrolitiază).

Tratamentul constă în paratiroidectomie totală, întrucât după una subtotală hipercalcemia persistă.

4. Alte boli endocrine

a. hipertirodismul se asociază în 20% cu hipercalcemie ușoară, rezultată din efectul, direct sau prin intermediul betareceptorilor adrenergici, al hormonilor tiroidieni de stimulare a resorbției osoase;

b. acromegalia asociază hipercalcemie în 15-20% din cazuri datorită creșterii absorbției intestinale a Ca și creșterii resorbției osoase, secundare stimulării de către STH a producției renale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;

c. feocromocitomul se poate asocia cu hipercalcemie prin producție PTH-like.

5. Boli granulomatoase

a. sarcoidoza se însoțește de hipercalcemie ce se agravează după expunere la soare. Mecanism: creșterea absorbției intestinale și creșterea resorbției osoase prin producerea extrarenală de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ în granuloamele sarcoidiene. PTH seric este scăzut.

b. TBC activă se poate însoți de hipercalcemie produsă prin același mecanism ca și în cazul sarcoidozei; dispare după tratamentul TBC.

c. altele (cu același mecanism):

- lepră;
- candidoză diseminată;
- granuloame induse de siliciu;
- pneumonia lipoidică granulomatoasă;
- berilioza;
- coccidioidomicoza diseminată;
- histoplasmoza;
- granuloame eozinofilice;
- plămânul de fermier.

6. Hipercalcemia din intoxicația cu vitamina D - apare la cei cu hipoPTH sau cei cu IRC tratați cu doze crescute de vitamină D.

7. Hipervitaminoza A, secundară tratamentului cu doze mari de vitamină A pentru acnee, se poate însoți de hipercalcemie datorită creșterii resorbției osoase; acțiunea vitaminei A poate fi sinergică cu a vitaminei D.

8. Imobilizarea prelungită la cei cu fracturi multiple, arsuri mari, tetraplegie, boală Paget (la vârstnici) etc.

9. Hipercalcemia mai poate apărea în **IRA, IRC, transplant renal**.

10. Diureticele tiazidice produc hipercalcemie ușoară prin natriureză, scăderea volumului extracelular, hipocalciurie. La nivelul osului au efect direct de creștere a osteolizei osteocitare. Hipercalcemia nu este severă decât dacă se asociază alte afecțiuni cu creștere a turnover-ului osos (tratament cu vitamina D, HPTH primar sau secundar, osteoporoză juvenilă, metastaze osoase, depleție de fosfați).

11. Tratamentul cronic cu litiu se însoțește de hipercalcemie ușoară și ușoară creștere a PTH seric.

12. Alte condiții asociate cu hipercalcemie:

- **teofilina** administrată în doze toxice (hipercalcemie prin stimularea receptorilor beta adrenergici de la nivelul osului); tratamentul constă în administrarea de propranolol

40 mg/6 ore (teofilina este bronhodilatatoare; administrarea de propranolol poate agrava bronhospasmul !);

- **hipercalcemia idiopatică a copilului mic** - este un sindrom de cauză necunoscută; glandele paratiroidice sunt normale; se manifestă prin constipație, hipotonie, nefrocalcinoză ce poate evolua către uremie, tulburări de creștere, de auz, scolioză, retardare mentală, stenoză aortică supralvulară.

B. CLINIC

Severitatea semnelor și simptomelor depinde de gradul și rapiditatea instalării hipercalcemiei. Aproximativ 10% sunt asimptomatice și descoperite întâmplător.

Semne, simptome și complicații:

1. **generale:** oboseală, slăbiciune;

2. **neuropsihice:** scăderea capacității de concentrare, pierderea memoriei, cefalee, amețeli, letargie, dezorientare, confuzie, iritabilitate, depresie, tulburări paranoide, halucinații, ataxie, tulburări de vorbire, tulburări vizuale, surditate, prurit, retardare mentală (la copii), comă;

3. **neuromusculare:** hiporeflexie sau reflexe absente, hipotonie, mialgii, slăbiciune musculară, revărsate articulare, dureri osoase;

4. **gastrointestinale:** anorexie, uscăciunea gurii, polidipsie, greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, scădere ponderală, pancreatită acută, ulcer, dilatație acută gastrică;

5. **genitourinare:** poliurie, nefrocalcinoză, litiază, nefrită interstițială, IRA, IRC;

6. **cardiovasculare:** HTA, bradicardie, BAV gradul I, calcificări vasculare;

7. **calcificări metastatice:** keratoterapie în bandă, Red Eye Syndrome (sindromul de "ochi roșii"), calcificări conjunctivale, nefrocalcinoză, calcificări vasculare, prurit.

Tabloul clinic al HPTH primar poate îmbrăca 3 variante:

- 40-45% din bolnavi au simptomatologie minimă, hipercalcemie moderată (11-13 mg/dl) și sunt descoperiți cu ocazia unor examene de rutină;

- 40-45% au evoluție cronică cu hipercalcemie moderată sau intermitentă, litiază renală, complicațiile nefrolitiaziei;

- 5-10% au hipercalcemie severă și simptomatică ($\text{Ca} > 13\text{mg/dl}$), cu osteită fibroasă chistică simptomatică, HTA.

C. LABORATOR

Modificările de laborator, în afară de hipercalcemie, sunt expresia bolii de bază care a generat hipercalcemie.

ECG: scurtarea segmentului ST, QT corectat scurtat; la calcemie $> 16\text{mg/dl}$: lărgirea undelor T, creșterea intervalului QT, bradicardie, BAV de diferite grade.

Paraclinic, în HPTH primar: hipercalcemie, PTH seric crescut, hipofosfatemie, fosfaturie, hipercalciurie, creșterea secreției urinare de cAMP. La unii bolnavi cu HPTH primar, Ca seric poate fi normal (HPTH primar normocalcemic).

D. DIAGNOSTIC POZITIV

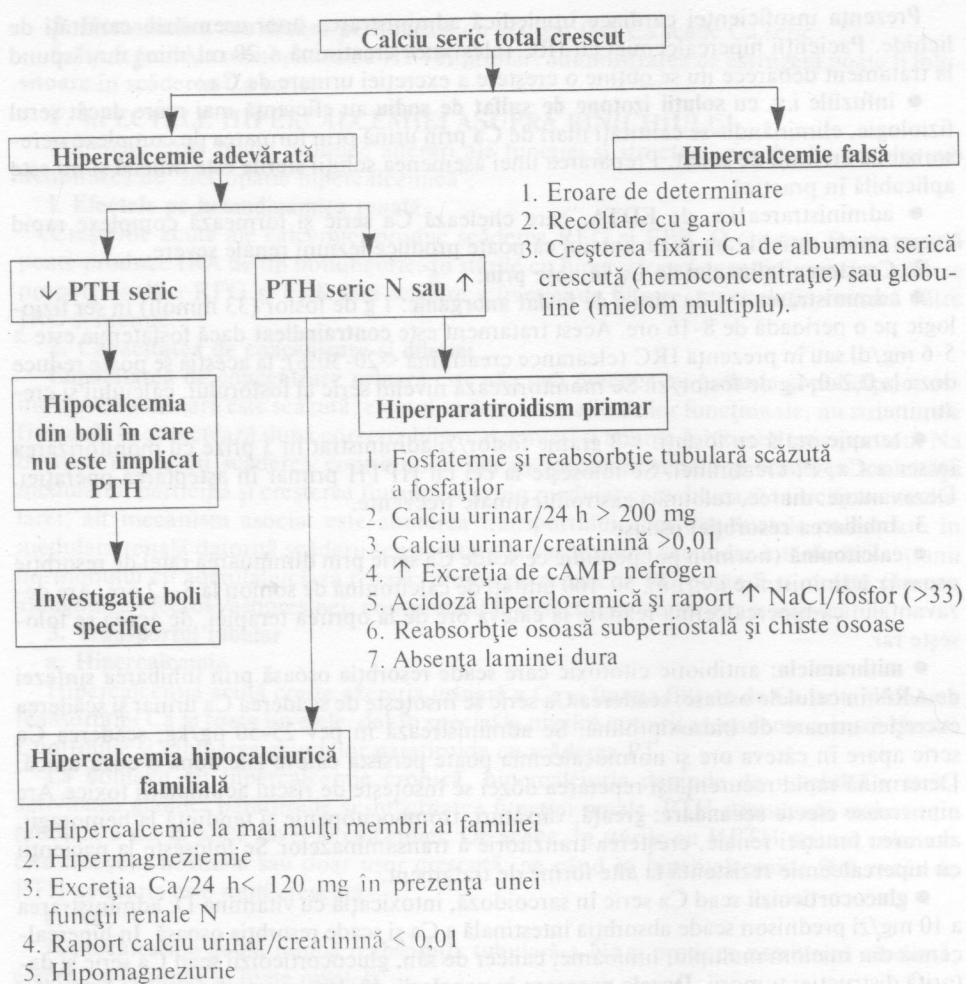
● **Dozarea PTH prin imunoradiometrie**, care folosește doi anticorpi îndreptați împotriva epitopilor de la ambele capete ale moleculei de PTH, permite detectarea hormonului intact și biologic activ și orientează de la început asupra diagnosticului.

● Ocazional, bolnavii cu HPTH normocalcemic au PTH seric la limita superioară a normalului; în aceste cazuri **testul cu tiazide** poate fi util: administrarea a 200 mg/zi de hidroclorotiazidă timp de 5 zile va duce la hipercalcemie evidentă la acești bolnavi; la normali, calcemia rămâne în limitele normalului.

● **Localizarea adenomului paratiroidian** este necesară preoperator în HPTH primar: TC, ecografie a gâtului, arteriografie a gâtului (dezavantajul invazivității), cateterizare selectivă a venelor paratiroidiene (invazivă, scumpă, nu se folosește înainte de prima operație, ci numai în caz de recurență a HPTH după o primă intervenție).

E. TRATAMENT

Terapia hipercalcemiei este cea a afecțiunii cauzale.



Când $\text{Ca} > 12 \text{ mg/dl}$, se impune tratament de scădere a Ca seric în timp ce pacientul este investigat pentru a detecta afecțiunea primară. Datorită vărsăturilor, poliuriei, poate fi necesară hidratare parenterală: 1-3 litri ser fiziologic/zi dacă bolnavul nu are insuficiență cardiacă.

Scăderea hipercalcemiei se poate efectua prin mai multe modalități:

1. Creșterea excreției urinare a calciului

● infuzii i.v. cu cantități crescute de soluție salină izotonă (ser fiziologic) asociat cu administrarea de diuretice de ansă: 5-10 litri/zi + 200 mg furosemid i.v. la fiecare 2 ore. Tratamentul trebuie efectuat în secție de terapie intensivă cu implantarea unui cateter Swan-Ganz pentru a monitoriza cantitatea de fluide administrată. La o diureză de 5-10 litri/zi, calciul urinar poate crește cu 1-2 grame și Ca seric scade cu 2-4 mg/dl. Această terapie impune monitorizare și înlocuirea pierderilor urinare de K și Mg pentru a preveni deshidratarea, hipotasemia și hipomagneziemia; de obicei sunt necesare aproximativ 20-40 mEq KCl și 15-30 mg Mg la 1 litru de ser fiziologic administrat; de asemenea trebuie înlocuite pierderile urinare de fosfați.

Uneori rata mobilizării Ca din oase poate egala sau depăși pierderile urinare, astfel încât tratamentul de mai sus nu duce la scăderea calcemiei.

Prezența insuficienței cardiace împiedică administrarea unor asemenea cantități de lichide. Pacienții hipercalcemici cu IRC (clearance creatinină < 20 ml/min) nu răspund la tratament deoarece nu se obține o creștere a excreției urinare de Ca.

- infuziile i.v. cu **soluții izotone de sulfat de sodiu** au eficiență mai mare decât serul fiziologic, eliminându-se cantități mari de Ca prin urină prin formarea de complexe neresorbabile cu ioni de sulfat. Prepararea unei asemenea soluții sterile este dificilă și nu este aplicabilă în practică.

- administrarea i.v. de **EDTA**, care chelează Ca seric și formează complexe rapid excretate de rinichi, are dezavantajul că poate produce leziuni renale severe.

2. Creșterea influxului de Ca în oase prin:

- administrarea i.v. de **săruri de fosfat anorganic**: 1 g de fosfor (33 mmoli) în ser fiziologic pe o perioadă de 8-16 ore. Acest tratament este **contraindicat** dacă fosfatemia este > 5-6 mg/dl sau în prezența IRC (clearance creatinină < 20-30%); la aceștia se poate reduce doza la 0,2-0,4 g de fosfor/zi. Se monitorizează nivelul seric al fosforului, calciului și creatininei.

- terapie orală cu fosfați: 1-3 grame fosfor/zi administrat în 3 prize cu monitorizarea în ser a Ca, P, creatininei. Se folosește la cei cu HPTH primar în așteptarea operației. Dezavantaje: diaree, tulburări gastrointestinale frecvente.

3. Inhibarea resorbției osoase

- **calcitonină** (hormon polipeptidic ce scade Ca seric prin diminuarea ratei de resorbție osoasă): administrare i.v./i.m. 50-100 unități de calcitonină de somon la 8-12 ore. Are dezavantajul că hipercalcemia re apare la câteva ore de la oprirea terapiei, de aceea se folosește rar.

- **mithramicin**: antibiotic citotoxic care scade resorbția osoasă prin inhibarea sintezei de ARN în celulele osoase; scăderea Ca seric se însoțește de scăderea Ca urinar și scăderea excreției urinare de hidroxiprolină. Se administrează în pev 25-50 μg/kg; scăderea Ca seric apare în câteva ore și normocalcemia poate persista câteva zile după o doză unică. Determină rapid recurență și repetarea dozei se însoțește de riscul acumulării toxice. Are numeroase **efecte secundare**: greață, vărsături, trombocitopenie și tendință la hemoragii, alterarea funcției renale, creșterea tranzitorie a transaminazelor. Se folosește la pacienții cu hipercalcemie rezistentă la alte forme de tratament.

- **glucocorticoizii** scad Ca seric în sarcoidoză, intoxicația cu vitamina D; administrarea a 10 mg/zi prednison scade absorbția intestinală a Ca și scade resorbția osoasă. În hipercalcemia din mielom multiplu, limfoame, cancer de sân, glucocorticoizii scad Ca seric și datorită distrucției tumorii. **Dozele necesare în neoplazii**: 40-100 mg prednison/zi, 5-10 zile; datorită riscului de efecte secundare trebuie întrerupt dacă în 2 săptămâni nu apare nici un rezultat. Glucocorticoizii sunt ineficienți în hipercalcemia din HPTH primar.

- în tumorile cu hipercalcemie secundară produsă de prostaglandine la nivel tumoral, se pot administra **inhibitori de prostaglandin-sintetază**: indometacin, aspirină. În practică este însă dificil de recunoscut bolnavul cu neoplazii secretante de prostaglandine, de aceea acest tratament nu se folosește de rutină;

- **difosfonații** (substanțe ce inhibă resorbția osoasă osteoclastică) pot fi folosiți în unele boli maligne hematologice și carcinoame:

- **etidronat** (Didronel) administrat i.v. 1-6 săptămâni 5 mg/kg/zi în ser fiziologic. Efecte secundare: IRA la cei cu boli renale preexistente. Administrarea p.o. se însoțește frecvent de ulcere orale, greață, esofagită, diaree și, pe termen lung, osteomalacie.

- **pamidronat** - se poate administra i.v. sau oral în doză mică.

- propranololul se administrează i.v. 1mg/kg în hipercalcemia din tireotxicoză sau oral 80-100 mg/zi. Este **contraindicat** la cei cu insuficiență cardiacă sau cu bronhospasm.

4. Scăderea absorbției intestinale a Ca:

- scăderea Ca din dietă;

- administrarea p.o. de fitat de sodiu;

- administrarea de fosfat de celuloză.

5. Hemodializa sau dializa peritoneală cu dializat fără Ca scade Ca seric.

6. La femeile la menopauză cu HPTH primar, administrarea de **estrogeni** poate fi folosită în scăderea Ca seric.

F. EFECTELE HIPERCALCEMIEI ASUPRA RINICHIULUI

Hipercalcemia poate produce alterări ale funcției și structurii rinichiului reunite sub denumirea de "nefropatie hipercalcemică".

1. Efectele pe hemodinamica renală

Creșterile acute ale calcemiei produc scăderea RFG și FPR. O creștere foarte rapidă poate produce IRA de tip nonoliguric. În stările cu hipercalcemie cronică există o scădere proporțională a RFG și FPR fără scădere a fracției de filtrare, cu evoluție cronică către IRC și uremie.

2. Capacitatea de concentrare și diluției

Capacitatea de concentrare urinară este afectată precoce cu poliurie și polidipsie; osmolaritatea urinară este scăzută; efectul se datorează alterărilor funcționale, nu structurale (întrucât se corectează după corecția hipercalcemiei) și anume inhibarea transportului Na în ansa Henle cu scăderea conținutului Na în medulara renală și scăderea tonicității medularei; participă și creșterea fluxului sanguin medular care diluează tonicitatea medularei; alt mecanism asociat este alterarea transportului apei din ductele colectoare în medulara renală datorită scăderii sensibilității la vasopresină secundar interferării acțiunii hormonului cu adenilatciclaza renală; producția renală de PG poate fi stimulată și poate antagoniza efectul vasopresinei, contribuind la defectul de concentrare urinară.

3. Transportul tubular

a. Hipercalcemia

Hipercalcemia acută crește excreția urinară a Ca și fracția filtrată de Ca prin inhibarea reabsorbției Ca la toate nivelele, dar în special la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle. Contribuie și inhibarea glandelor paratiroide cu scăderea PT.

La bolnavii cu hipercalcemie cronică, hipercalcemia depinde de nivelul Ca seric, activitatea glandei paratiroide și integritatea funcției renale. PTH stimulează reabsorbția tubulară a Ca la orice nivel al calcemiei. De aceea, în stările cu HPTH primar calciuria este frecvent normală sau doar ușor crescută, pe când în hipercalcemiile fără exces de PTH calciuria este mult crescută.

b. Na

Hipercalcemia acută inhibă reabsorbția tubulară a Na și produce natriureză modestă; efectul se produce la toate nivelele.

c. Mg

Hipercalcemia acută crește excreția urinară de Mg prin inhibarea reabsorbției Mg în ramura ascendentă a ansei Henle.

d. Fosfați

Hipercalcemia acută scade excreția urinară a fosfaților în ciuda creșterii fosfaților serici; efectul se datorează inhibării secreției de PTH.

e. Bicarbonatul

Hipercalcemia determină creșterea reabsorbției tubulare a bicarbonaților; hipocalcemia acută scade transportul maximal al bicarbonaților. În hipercalcemia din HPTH primar poate apărea acidoză metabolică, dar cei cu hipercalcemie fără exces de PTH pot avea alcaloză metabolică; efectul hipercalcemiei pe echilibrul acidobazic depinde de PTH.

4. Azotemie prerenală

În crizele hipercalcemice (creșteri acute și severe ale calcemiei) apar greață, vărsături, pierderea apetitului, disconfort abdominal. Pierderile de lichid prin vărsături, absența hidratării orale, poliuria - toate contribuie la deshidratare și posibila apariție a azotemiei prerenale ce poate evolua către IRA.

5. HTA

Hipercalcemia se poate asocia cu HTA în următoarele situații:

- HPTH primar;
- HPTH secundar (IRC, după transplant renal);
- intoxicația cu vitamina D;
- neoplazii;
- imobilizarea prelungită.

Mecanismul prin care hipercalcemia induce HTA este necunoscut; este posibil ca hipercalcemia să crească rezistența vasculară periferică prin efectul direct al Ca asupra celulelor musculare netede.

PTH are acțiune vasodilatatoare, dar crește intrarea Ca în celule și conținutul de Ca al țesuturilor; această acțiune a PTH este mai puternică decât efectul său vasodilatator.

6. Modificări structurale: nefrocalcinoza

Hipercalcemia acută produce leziuni degenerative și necrotice ale epiteliului tubular al ramurii ascendente a ansei Henle, TCD, TC; nu afectează TCP; unii nefroni sunt obstruiți de cilindri, cu evoluție către dilatație tubulară.

În **hipercalcemiile cronice** apar depozite interstițiale de Ca. Depunerea de săruri de Ca în parenchimul renal este denumită **nefrocalcinoză**; aceste depuneri se găsesc mai frecvent în medulară și zona corticomedulară.

Și alte afecțiuni se pot asocia cu nefrocalcinoză:

- HPTH primar;
- sindromul lapte-alkaline;
- intoxicația cu vitamina D;
- sarcoidoza;
- tumori maligne cu hipercalcemie;
- acidoza renală tubulară;
- IRC;
- oxaluria primară;
- oxaloza;
- necroza corticală renală;
- infarctul renal;
- rinichiul spongios medular;
- tumori renale;
- hipercalcemia infantilă idiopatică;
- depleția de Mg.

Nefrocalcinoza este frecvent asimptomatică și se descoperă întâmplător, mai frecvent necroptic decât radiologic. Când se asociază cu nefrolitiază, apar simptomele și complicațiile acesteia. Mecanismele de producere ale nefrocalcinozei sunt necunoscute; factorii predispozanți: hipercalcemia prelungită și/sau hipercalcemia, PTH crescut, tulburări de acidifiere urinară, injurii locale ale parenchimului renal.

G. FUNCȚIA RENALĂ LA BOLNAVI CU HIPERPARATIROIDISM PRIMAR

● scăderea RFG și a coeficientului de filtrare atât datorită efectului PTH-ului, cât și a hipercalcemiei; la scăderea funcției renale pot contribui obstrucția tractului urinar și infecția

● scăderea capacității de concentrare urinară secundară efectului hipercalcemiei și obstrucției litiazice.

● hipercalcemie, datorită hipercalcemiei, dar hipercalcemia depinde de gradul creșterii PTH care are efect de creștere a reabsorbției tubulare a Ca

● hiperfosfaturie și creșterea excreției urinare a cAMP datorită PTH crescut.

● tulburări ale echilibrului acidobazic și ale reabsorbției bicarbonatului: acidoză metabolică, scăderea bicarbonatului seric, scăderea capacității de acidifiere urinară la cei cu HPTH primar și la cei cu osteomalacie, malabsorbție și HPTH secundar. Mai poate apărea alcaloză metabolică la cei cu HPTH primar și vărsături. Unii bolnavi prezintă acidoză hipercloremică. Modificările acidobazice depind de interacțiunile dintre PTH,

depozitele de fosfați ale organismului, hipercalcemia și magnitudinea efectului lor asupra reabsorbției tubulare a bicarbonatului; PTH și depleția de fosfați au efect invers față de hipercalcemie.

HIPOCALCEMIA

A. ETIOLOGIE

1. scăderea proteinelor care leagă Ca (hipoalbuminemie)

- sindrom nefrotic;
- ciroza hepatică;
- malnutriția;
- enteropatia cu pierdere de proteine;
- pancreatita acută.

2. scăderea Ca ionic

a. deficite de PTH

- hipoparatiroidism

- sindromul Di George congenital (absența timusului și a glandelor paratiroide)
- idiopatic
- sporadic
- familial
- dobândit
 - * postparatiroidectomie
 - * pancreatita acută
 - * distrucția glandelor paratiroide prin boli maligne ale gâtului
 - * amiloidoza glandelor paratiroide
 - * postterapie cu iod radioactiv pentru boli tiroidiene

- inhibiția eliberării de PTH

- * deficitul de Mg

- postresecție de adenom paratiroidian (temporar)

- copiii mamelor hipercalcemice (temporar)

- pancreatita acută cu hipomagnezemie

b. rezistența scheletică la acțiunea PTH:

- uremia: IRA și IRC

- deficitul de Mg

- pseudohipoparatiroidismul

- pancreatita acută cu insuficiență renală

- deficitul de vitamină D

- * nutrițional

- * uremie: IRA sau IRC

- * sindrom nefrotic

- * malabsorbția

- * gastrectomie și gastrojejunostomie

- * ciroza biliară

- * terapie anticonvulsivantă

- * rahitism dependent de vitamina D

c. secreția de PTH biologic inactiv

d. hiperfosfatemia

- uremie: IRA sau IRC

- administrarea de fosfați

- în timpul tratamentului leucemiilor

e. creșterea influxului de Ca în oase

- metastaze osteoblastice la bolnavi cu cancer de sân sau prostată în faza de vindecare a bolilor osoase metabolice (sindromul de "os flămând"), în special după îndepărtarea adenomului paratiroidian

f. depunerea de Ca în țesuturile necrotice moi:

- rabdomioliza
- pancreatita acută

g. chelarea Ca în sânge

- aport de citrat odată cu transfuziile de sânge
- administrarea de EDTA

h. diverse:

- șoc toxic
- traumatisme cu embolie grăsoasă
- sepsis

B. MANIFESTĂRILE CLINICE

Depind de rapiditatea instalării, mărirea și durata hipocalcemiei: slăbiciune, oboseală, iritabilitate, scăderea memoriei, confuzie, halucinații, tulburări paranoide, depresie. Scăderea Ca ionic crește excitabilitatea neuromusculară:

- semn Chwostek pozitiv;
- semn Trousseau pozitiv;
- paretezii în membre, crampe musculare, spasm carpopedal, stridor laringian, semne de tetanie francă. Pot apărea crize epileptiforme fără aură, cu pierderea conștienței și incontinență sfincteriană.

Bolnavii cu hipocalcemie cronică pot avea **edem papilar**, presiune crescută în LCR și semne neurologice ce simulează o tumoră cerebrală.

După mai mulți ani de hipocalcemie se poate instala **cataractă bilaterală**; aceasta apare mai frecvent în pseudohipoparatiroidism și în hipoparatiroidismul idiopatic decât în hipoparatiroidismul postchirurgical. Cataracta nu se rezolvă după tratarea hipocalcemiei.

La bolnavii cu hipoparatiroidism idiopatic, pielea poate fi uscată, eczemele și psoriazisul se agravează, apare frecvent moniliază. Genele și sprâncenele sunt rărite, părul axilar și pubian poate lipsi. Uneori modificările se pot datora bolilor autoimune cauzale (insuficiență adrenală, gonadală, tiroidiană, diabet zaharat, anemie pernicioasă, vitiligo, alopecia areata).

La copii hipoparatiroidismul produce tulburări de creștere ale danturii.

La gravidele cu hipoparatiroidism pot apărea tulburări severe de mineralizare a scheletului la făt. La nou-născuți, hipocalcemia severă poate produce insuficiență cardiacă congestivă.

Bolnavii hipocalcemici pot prezenta rezistență la tratamentul digitalic.

C. LABORATOR - HIPOCALCEMIA SECUNDARĂ

1. Fosfați plasmatici

CRESCUȚI

- hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit
- secreția de PTH anormal
- faza oligurică a IRA
- IRC
- pseudohipoparatiroidism
- administrare de fosfați

2. PTH seric

CRESCUT

- pseudohipoparatiroidism
- deficit de vitamina D
- malabsorbție
- IRA
- IRC
- secreție de PTH anormal
- administrarea de fosfați

SCĂZUȚI

- malabsorbție
- deficit de vitamina D
- pancreatita acută
- faza diuretică a IRA

SCĂZUT SAU NEDETECTABIL

- hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit
- deficit de Mg
- pancreatita acută

3. Magneziu seric

CRESCUT

- IRA
- IRC

SCĂZUT

- deficit de Mg
- pancreatită acută
- faza de reluare a diurezei în IRA

4. Bicarbonat seric și pH sanguin

CRESCUT

- hipoparatiroidism idiopatic și dobândit

5. Calciu urinar/secreție/24 h

CRESCUT

- în timpul tratamentului hipoparatiroidismului idiopatic sau dobândit cu vitamina D

SCĂZUT

- celelalte stări de hipocalcemie

6. Excreție fracționată a Ca

CRESCUTĂ

- hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit
- reluarea diurezei în IRA
- IRC

SCĂZUTĂ

- alte hipocalcemii

7. Fosfat urinar

HIPOFOSFATURIE

- hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit
- pseudohipoparatiroidism
- deficit de Mg

HIPERFOSFATURIE

- deficit de vitamina D
- malabsorbție
- IRC
- administrare de fosfați

8. cAMP urinar

CRESCUT

- hipoparatiroidism idiopatic și dobândit
- pseudohipoparatiroidism

SCĂZUT

- deficit vitamina D
- malabsorbție
- IRC

9. Alte examene: examenul radiologic al craniului și TC craniană pot evidenția calcificări intracraniene, în special în ganglionii bazali.

10. EEG: unde lente cu voltaj mare, nespecifice pentru hipocalcemie

11. ECG: ascuțirea și inversarea undelor T, prelungirea QT corectat.

D. TRATAMENT

● Hipocalcemia manifestată prin **tulburări neuromusculare** necesită tratament cu săruri calcice i.v. Se preferă gluconatul de calciu clorurii de calciu deoarece CaCl_2 poate produce necroza țesuturilor dacă se administrează paravenos. Doza de gluconat de calciu 10%: 10-20 ml în 10 minute.

● Pe termen lung, hipocalcemia se tratează cu preparate de calciu per os sau administrare de vitamina D. Calciul elemental constituie 40% din CaCO_3 , 36% din CaCl_2 , 12% din lactatul de calciu, 8% din gluconatul de calciu. **Doza zilnică de calciu** poate ajunge până la 2-4 g/zi.

● Hipocalcemia din hipoparatiroidism se poate trata cu **diuretice tiazidice** (clortalidonă 50 mg/zi), **restricție de Na** (50 mEq/zi) și supliment de Ca 800 mg/zi.

● La cei cu **hipoparatiroidism idiopatic sau dobândit** se face tratament parenteral cu **vitamina D** (50.000-100.000 UI/zi) sau metabolitul său $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0,5-1,5 μg /zi) pentru a menține Ca seric între 8,5-10 mg/dl; doza de vitamina D trebuie ajustată în funcție de nivelul calcemiei.

● **Hipocalcemia din IRC și la dializații cronice** se tratează cu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

X. METABOLISMUL APEI ȘI SODIULUI

Aproximativ 60% din greutatea unui adult normal este reprezentată de apă. Concentrația solviților osmotici activi este menținută între 285-295 mOsm/kg apă în condiții fiziologice, în ciuda variațiilor mari ale aportului de apă și solviți. Controlul mecanismelor de excreție renală a apei este realizat de un sistem de feed back sete - neurohipofiză - rinichi. Controlul osmotic al setei și al secreției de vasopresină, mecanism extrem de sensibil, deține rolul central, o importanță comparabilă având și acțiunea vasopresinei pe organul său țintă - rinichiul.

A. REGLAREA SETEI

Excreția zilnică normală de solviți este de 600-900 mOsm/24h. La o concentrare urinară maximală (1200 mOsm/kg), excreția urinară obligatorie este de 500 ml/24h. Pierderile extrarenale sunt compensate de apa provenită din metabolism, astfel încât cei 500 ml/zi reprezintă aportul obligatoriu de apă necesar pentru menținerea balanței hidrice. Ingestia crescută de apă depășește frecvent cantitatea minimă necesară calculată, excesul permițând excreția unei urini cu concentrație submaximală. Aportul de apă impus de sete este important pentru menținerea unei hidratări suficiente.

1. Receptori

Deși mecanismul setei implică percepția la nivel cortical, în controlul acestui mecanism intervin receptori localizați în hipotalamusul anterolateral, în apropierea celor care reglează eliberarea vasopresinei. Sensibilitatea osmoreceptorilor care reglează setea și eliberarea vasopresinei este similară: acest lucru este demonstrat de existența de stimuli comuni (NaCl și manitol), ca și de observația că ureea sau glucoza (substanțe cu efect minim pe eliberarea vasopresinei) sunt ineficiente în stimularea setei. Vecinătatea receptorilor facilitează acțiunea unitară a mecanismului setei și a eliberării de vasopresină, astfel încât ambele sunt stimulate în condiții de deshidratare și supresate de hiperhidratare.

2. Stimuli

Setea este stimulată fiziologic de deshidratare și de creșterea secundară a tonicității plasmatică; receptori răspund la modificări ale osmolarității. Solviții la care aceste membrane celulare sunt relativ impermeabile - NaCl, manitol, sucroză - cresc osmolaritatea efectivă a fluidului extracelular, generând deshidratarea celulară. Există și un stimul neosmotic pentru menținerea aportului de apă, reprezentat de contracția spațiului extracelular. Vărsăturile, diareea, hemoragiile, sechestrarea masivă a fluidelor în "al treilea spațiu" și, de fapt, orice scădere a volumului de sânge "efectiv" sunt acompaniate de o senzație intensă de sete.

Controlul osmotic și neosmotic al setei este deficitar la nou-născuți, vârstnici și la pacienții cu afecțiuni psihiatrice. Diselectrolitemiile - hipokalemia, hipercalemia - afectează mecanismul setei și stimulează ingestia de apă.

Hiperosmolaritatea stimulează setea prin reducerea dimensiunilor unor celule hipotalamice. Baroreceptori de înaltă și joasă presiune determină setea prin acțiunea asupra tonusului aferent parasimpatic. Stimularea colinergică și beta adrenergică este urmată de creșterea ingestiei de apă.

3. Studiile experimentale postulează existența unui **mechanism umoral al setei**. Angiotensina s-a dovedit a fi un important dipsogen. Efectele sale sunt mediate la nivel cerebral de existența unor situsuri specifice, situate paraventricular, în organul subfornical și la nivelul unor structuri din pereții ventriculului III.

Rolul sistemului renină - angiotensină pledează în favoarea observației că rinichiul ar secreta un "factor al setei", precum și a celei că nefrectomia bilaterală la pacienții cu HTA malignă sau la uremicii dializați abolește senzația de sete intensă.

Modificările concentrației vasopresinei în plasmă sau în lichidul cerebrospinal alterează mecanismul setei (administrarea vasopresinei scade pragul osmotic al setei).

Doze mici de peptid natriuretic atrial (FNA) abolesc senzația de sete.

B. VASOPRESINA (HORMONUL ANTIDIURETIC - ADH)**1. Generalități**

ADH este placa turnantă în controlul homeostaziei apei; efectul său se manifestă pe nefronul distal.

Hormonul este localizat pe cromozomul 20, lângă gena care codifică ocitocina. Este o octapeptidă ciclică exprimată la nivelul hipotalamului, medulosuprarenalei, ovarului, testiculului, în timus și ganglionii senzitivi. Posedă o terminație de trei aminoacizi care conține un aminoacid bazic (arginina) responsabil de proprietățile antidiuretice. Stimularea osmotică și neosmotică depolarizează neuronii din nucleul supraoptic și paraventricular - generând eliberarea ADH în circulație. Osmolaritatea mediului extracelular de la acest nivel se apropie de osmolaritatea plasmatică. Nucleul supraoptic este mai sensibil la modificările de presiune osmotică decât alți neuroni.

Dintre receptorii identificați sunt descriși V1a (vascular/hepatic), V1b (hipofiza anterioară) și V2.

- **Receptorul V1** - este localizat în ficat, trombocite, celulele musculaturii netede. Transmite semnalul intracelular via fosfolipaza C, cu eliberare de fosfinozitol, diacilglicerol și Ca^{++} . În funcție de tipul celular, rezultatul va fi vasoconstricție, agregare plachetară sau glicogenoliză.

- **Receptorul V2** are o dispoziție limitată la nivelul nefronului; stimularea sa generează AMPc intracelular, via adenilatciclază, crescând permeabilitatea pentru apă. Diabetul insipid nefrogen congenital are ca substrat un defect al receptorului V2 (gena bolii este situată pe același cromozom cu cea a receptorului V1). În această boală, receptorul V1 este integru - producând un răspuns presor normal la AVP.

- **Argininavasopresina (AVP)** este sintetizată în hipotalamus, împreună cu polipeptidul cărăuș (neurofizina II), sub forma unui precursor proteic - propresofizina. Ulterior este transportată prin axoplasmă sub formă de granule neurosecretorii, la nivelul hipofizei posterioare, unde este clivată prin proteoliză în produșii peptidici finali. Circa 10-20% din conținutul glandei este rapid eliberat ca răspuns la stimuli variați; restul vasopresinei este eliberată la o rată mai lentă. Procesul secretor implică extruzia prin exocitoză posibil cu plată cu preluarea celulară a Ca .

2. Controlul eliberării de vasopresină**a. Reglarea osmotică**

La nivel hipotalamic există un osmoreceptor care controlează eliberarea AVP, datorită corelației între osmolaritatea plasmatică și nivelul plasmatic de AVP.

- **Factori care alterează pragul osmotice pentru eliberarea AVP:**

- variații individuale;
- factori genetici și de mediu;
- diferențe de specie;
- modificări ale solviților intracelulari;
- sarcina;
- ciclul menstrual;
- opiacee;
- etanol;
- insulina;
- factori nonosmolari.

- **Pragul osmotice** este de 280 mOsm/kg apă. Modificările solviților intracelulari (hipokalemie, post prelungit) scad volumul celulelor osmoreceptoare, alterând pragul osmotice. Același efect îl are și sarcina: volumul plasmatic crește în primul trimestru și se menține astfel până la naștere.

- **Morfina** (agonist opiaceu pur) inhibă secreția AVP prin creșterea pragului mecanismului osmoreglator. Efectul este reversibil dacă se face pretratament cu Naloxon.

- **Etanolul** este cunoscut ca inductor de diureză apoasă. Deși crește osmolaritatea plasmatică, nu stimulează secreția de AVP, deoarece penetrează ușor în celule, inclusiv în osmoreceptori.

Deși etanolul inhibă eliberarea de AVP prin scăderea răspunsului la modificările tonicității plasmatică, stimulii neosmotici pentru eliberarea AVP (exemplu vărsătura) anulează ușor efectele inhibitorii ale acestuia.

● **Insulina** are două efecte distincte asupra AVP.

Hipoglicemia indusă de insulină determină o creștere a AVP și sete, care nu sunt produse de variațiile osmolarității plasmatică, tensiunii arteriale sau sistemul nervos simpatic. Efectul este mediat prin neuroglicopenia intracelulară.

O creștere a AVP apare și în DZ necontrolat, cu deficiență relativă de insulină - aceasta ar converti osmoreceptorul glucoză-insensibil la o structură sensibilă la glucoză; în absența insulinei, glucoza nu poate penetra osmoreceptorul, rezultatul fiind micșorarea celulelor cu eliberare de AVP. Factorii neosmotici - ca hipovolemia și hipotensiunea - scad pragul de eliberare a AVP.

● **Factori care modifică sensibilitatea osmotică pentru eliberarea AVP:**

- variații individuale;
- vârsta;
- modificarea stimulului osmotici;
- natura solvitului;
- AGT II;
- ciclul menstrual;
- hipercalcemia;
- litiul;
- factorii neosmotici.

b. Factorii neosmotici

O scădere de 10% a volumului și presiunii determină o creștere rapidă a secreției de ADH. În situații patologice, controlul osmotici al setei și eliberării ADH poate fi depășit de stimulii neosmotici. Astfel, dacă tonicitatea fluidelor organismului este redusă și impune supresia eliberării hormonului, alterarea hemodinamicii sistemice poate menține secreția hormonului pentru a crește conservarea apei. Cu alte cuvinte, mecanismul homeostatic care menține integritatea volumului circulator predomină asupra mecanismelor care mențin tonicitatea ("legea volumului circulator").

● **Receptori** sensibili există în zonele cu presiune joasă ale sistemului circulator (în atriul și în venele intratoracice). Manevrelor care scad presiunea în AS (hipertensiunea pulmonară acută și expunerea la presiune negativă) provoacă secreție de ADH și antidiureză. Invers, creșterea presiunii în AS (tahicardie atrială, respirație în presiune negativă) determină reducerea nivelului ADH și diureză.

FNA inhibă eliberarea de vasopresină indusă de deshidratare/hemoragie; un mecanism similar pare a fi implicat în supresia eliberării de ADH care acompaniază distensia atrială.

Receptorii din AS, Ao și sinusul carotidian răspund la distensia vaselor prin impulsuri trimise pe calea nervilor vag și glosofaringian la nucleul tractului solitar din măduvă. Informația este apoi transmisă la hipotalamus. Receptorii sunt operanți și în sistemul de presiune înaltă. Astfel, presiunea crescută din arterele circulator se asociază cu supresia eliberării de ADH și invers.

Denervarea sinusului carotidian și a baroreceptorilor arcului aortic abolește eliberarea ADH ca răspuns la o varietate de stimuli, incluzând constricția venei cave toracice, hipoxia și nicotina. Receptorii de înaltă tensiune și cei de joasă presiune acționează concertat, iar calea parasimpatică aferentă care îi inervează constituie calea comună finală pentru secreția neosmotică a vasopresinei. Pornind de la observația că adrenalina blochează antidiureza asociată cu stressul emoțional, s-a emis ipoteza rolului sistemului nervos simpatic în controlul excreției apei. Nucleii supraoptici din hipotalamus sunt inervați de neuroni noradrenergici. Deși stimularea alfa-adrenergică este urmată de diureză, stimularea beta-adrenergică are efect invers.

In vitro, alfa2 agonistii inhibă acțiunea ADH, dar agonistii beta adrenergici nu au nici un efect. Diureza secundară stimulării alfa-adrenergice rezultă din supresia centrală a

eliberării ADH și din modificările la nivel renal. Stimularea beta adrenergică produce antidiureză doar prin stimularea eliberării de ADH. Aceste efecte sunt mediate prin baroreceptori, iar denervarea lor abolește efectele acestor agenți pe excreția apei.

AGT II stimulează eliberarea ADH; nivelul său plasmatic este crescut în hipoperfuzie când mediază eliberarea de ADH. Eliberarea ADH este stimulată și de alți hormoni: somatostatina, insulina, prostaglandinele exogene, vasopresina exogenă și terapia estrogenică pe termen scurt.

Dozele farmacologice de PNA inhibă secreția de ADH, dar dozele mici sunt ineficiente.

● **Factori neosmotici implicați în controlul eliberării ADH:**

- volumul sanguin;
- presiunea în atriul stâng;
- catecolaminele;
- AGT II;
- FNA;
- insulina;
- PG exogene;
- ADH exogen;
- terapia estrogenică pe termen scurt;
- greața, durerea, unele droguri.

Modificările osmotice ale fluidului extracelular reprezintă stimulul normal al secreției ADH. Depleția severă a volumului sanguin este un stimul supraliminar. Restaurarea volumului sanguin prevalează asupra necesităților osmotice.

c. Relația dintre factorii osmotici și neosmotici

Calea osmoreceptorilor, cât și calea baroreceptorilor, deși separate, acționează pe aceeași populație de celule neuronale secretoare. În condiții fiziologice stimulii osmotici și neosmotici acționează sinergic. În deshidratările severe secreția de ADH și setea sunt stimulate chiar în condiții de hipoosmolaritate. Acest fenomen este responsabil de excreția anormală a apei în unele afecțiuni care evoluează cu hiponatremie.

3. Circulația și metabolismul ADH

Vasopresina eliberată de hipofiza posterioară circulă în plasmă ca un peptid liber, slab legat de proteinele plasmatică. Durata de viață plasmatică este de 5-10 minute. Degradarea se face în ficat, rinichi și intestinul subțire. Bolile renale și hepatice (mai ales) cresc durata de viață a hormonului. În sarcină, o cistinaminopeptidază (de origine placentară) inactivează ADH și ocitocina. Nivelele acestei enzime sunt maxime la termen.

4. Mecanismul de acțiune al ADH

Menținerea homeostaziei apei este dependentă de mecanismele renale de concentrare și diluție. Rolul esențial al ADH în diluția și concentrarea urinei se exercită la nivelul permeabilității pentru apă a TCD și a ductului colector. ADH se leagă de receptorii din membrana bazolaterală, cu activarea adenilatciclazei. Aceasta catalizează producerea de cAMP. Efectul hidroosmotic al ADH este mimat de cAMP, care este mesagerul secund al acțiunii hormonului. În absența ADH, membrana apicală a celulelor epiteliale este puțin permeabilă pentru apă; eliberarea ADH determină creșterea marcată a permeabilității. Mecanismul fiziologic de diluare a urinei implică o reabsorbție minimă a apei în nefronul terminal. Absența ADH permite acest lucru. Dar urina nu poate fi concentrată maximal, chiar în prezența ADH, dacă celulele țintă nu răspund la stimulul hormonal.

Alterarea mecanismului de concentrare obligă la excreția unui volum crescut de urină pentru a menține balanța solviților. Homeostazia apei este menținută atâta timp cât mecanismul setei este intact, iar pierderile renale sunt suplinite de un aport adecvat.

C. EXCREȚIA SODIULUI

1. Generalități

Sodiul (Na) este principalul cation extracelular; reglarea balanței sodiului este determinată de reglarea volumului LEC.

● **LEC** este alcătuit din volumul plasmatic (5% din greutate) și fluidul interstițial (aproximativ 15%). Volumul plasmatic este esențial în menținerea balanței Na, deoarece modificările volumului plasmatic determină modificări similare în excreția renală a Na.

● **Volumul circulant efectiv** este fracția LEC din spațiul vascular care determină perfuzie tisulară optimă. La subiecții normali coincide cu volumul plasmatic.

Conținutul de Na al LEC determină volumul extracelular, iar Na este principalul responsabil de osmolaritatea plasmatică. Aportul zilnic de Na este de aproximativ 200 mEq/zi. Pierderile extrarenale sunt minime, astfel încât excreția renală este calea principală de eliminare a Na din organism.

2. Reabsorbția Na la nivel renal

Excreția Na este menținută la valori normale prin echilibrul dintre cantitatea filtrată glomerular și cantitatea reabsorbită în tubi. Reabsorbția tubulară este corelată cu:

a. Balanța glomerulotubulară

Modificările filtrării glomerulare sunt urmate de variații proporționale în reabsorbția tubulară, alcătuind balanța glomerulotubulară. O creștere ușoară a FG crește încărcătura filtrată de Na și apă. Dacă această cantitate ar fi excretată, balanța sodiului și a apei s-ar negativă. Reabsorbția tubulară adaptată filtrării glomerulare previne acest fenomen. Dacă reabsorbția tubulară nu se reduce proporțional cu FG, se produce retenție hidrosalină.

b. TCP

În mod normal, la acest nivel se reabsoarbe izoosmotice aproximativ 70% din FG; energia necesară este furnizată de Na^+/K^+ ATPaza din membrana bazolaterală, care menține în același timp o concentrație redusă de Na în celula proximală renală, păstrând gradientul de concentrație între fluidul tubular și interiorul celulei. Na trece pasiv din lumenul tubular în celulă. Transportul pasiv al Na este cuplat cu reabsorbția aminoacizilor, bicarbonatului, fosfaților și a glucozei.

d. Ansa Henle

La acest nivel se reabsoarbe aproximativ 15% din sodiul filtrat, în special în ramul gros ascendent. Ansa Henle este relativ impermeabilă la apă, astfel că NaCl se reabsoarbe în exces față de H_2O , pe baza unui gradient de concentrație menținut de Na^+/K^+ ATPaza din membrana bazolaterală. Transportul se face și prin intermediul unui cârăuș comun $\text{Na}^+/\text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ care transportă Na^+ , K^+ și Cl^- în celulă, unde K^+ este reciclat în lumenul tubular, generând o diferență de potențial care permite Na să treacă prin difuziune pasivă în spațiul intercelular. Reabsorbția Na fără apă în ramul ascendent generează hipertonicitatea interstițiului medular, permițând excreția unei urini concentrate în prezența ADH-ului.

e. TCD

15% din NaCl filtrat se reabsoarbe în nefronul distal. NaCl este transportat pasiv din lumenul tubular în celulă printr-un transportor comun $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$, datorită gradientului de concentrație dintre lumen și interiorul celulei, gradient menținut de pompa de Na din membrana bazolaterală.

D. REGLAREA BALANȚEI SODIULUI

Se face prin reglarea volumului plasmatic și al LEC, prin intermediul baroreceptorilor.

1. Baroreceptorii funcționează în teritoriile de presiune joasă (circulația venoasă) sau înaltă (circulația arterială). Orice creștere a volumului plasmatic determină distensie atrială - cu activarea receptorilor și generarea de impulsuri aferente prin nervul vag spre centrul reglator cardiovascular. Rezultatul este inhibiția reflexului simpatic, cu dilatație arteriovenoasă și inhibiția secreției de renină; prin aferențele vagale se produce și inhibiția eliberării de ADH. Distensia atrială este mediatorul principal al secreției de FNA. Reducerea volumului plasmatic are efecte inverse.

Baroreceptorii arteriali sunt situați în arcu aortic și în sinusul carotidian, la bifurcația arterei carotidiene comune. Deși sunt independenți de receptorii de presiune joasă, determină inhibiția efluxului simpatic ca efect al creșterii presiunii arteriale. Creșterea volumului plasmatic determină creșterea debitului bătăie, care modifică forma undei pulsului. Aceste modificări sunt detectate de baroreceptori.

Aparatul juxtaglomerular este un sistem baroreceptor de înaltă presiune, care participă la reglarea secreției de renină. Aceasta este influențată și de modificări în activitatea sistemului nervos simpatic. Nervii aferenți sunt situați în atri și ventriculi. Căile nervoase aferente renale au proiecția în ariile vasoregatorii din creier; ele sunt reglate de tonicitatea urinei din pelvisul renal și prin dilatația pielică. Rolul AGT II este demonstrat; ea trece în organele cerebrale circumventriculare, care nu au "barieră de sânge". Informațiile aferente sunt prelucrate în centrul vasomotor al TC și hipotalamus, eliberând răspunsuri eferente pentru reglarea funcției cardiace și a rezistențelor vasculare regionale, cu menținerea unei perfuzii optime a organelor, precum și reglarea excreției renale a Na pentru menținerea unui volum plasmatic optim.

2. Integrarea centrală

Informațiile aferente sunt prelucrate în centrul vasomotor al TC și hipotalamus, eliberând răspunsuri eferente pentru reglarea funcției cardiace și a rezistențelor vasculare regionale, cu menținerea unei perfuzii optime a organelor, precum și reglarea excreției renale a Na pentru menținerea unui volum plasmatic optim.

a. inervația simpatică - modulează reabsorbția tubulară de Na.

- participă la controlul LEC prin modificarea eliberării de renină și alterarea hemodinamicii renale și a reabsorbției tubulare a Na;
- cantitatea de renină eliberată prin stimulare simpatică este direct proporțională cu gradul de stimulare;
- renina eliberată determină creșterea AGT II, cu creștere consecutivă a reabsorbției de Na și H_2O și constricție a arteriolei eferente;
- creșterea tonusului simpatic produce vasoconstricția vaselor renale (prin receptori alfa adrenergici).

b. SRAA - este un mecanism umoral antinatriuretic esențial. Hipoperfuzia renală este stimulul major pentru eliberarea reninei din celulele granulare ale aparatului juxtaglomerular.

AGT II - stimulează reabsorbția Na în TCP;

- crește transmisia nervoasă simpatică;
- este implicată în reglarea RFG;
- stimulează reabsorbția Na și indirect, prin aldosteron (aldosteronul reglează secreția apei în tubul colector prin influențarea numărului de canale prin care Na intră în celulă - creșterea numărului de canale crește reabsorbția Na și scade excreția; de asemenea, stimulează activitatea Na^+/K^+ -ATPazei, care crește reabsorbția Na prin scăderea concentrației intracelulare de Na).

c. FNA - scade TA;

- crește RFG fără modificări în FSR;
- stimulează excreția de Na;
- reduce secreția de renină și eliberarea de aldosteron;
- crește permeabilitatea capilară pentru albumine, reducând volumul plasmatic.

Natriureza produsă de FNA se produce și la nivele plasmatiche care nu cresc FG; ea este potențată de creșterea RFG.

Urodilatinul - este un peptid natriuretic de origine renală; experimental, excreția sa urinară se corelează cu variațiile diurne în excreția Na și cu răspunsul la expansiunea volemică intravasculară acută.

În cercetare - brain natriuretic peptide (BNA), peptidul natriuretic tip C.

d. ADH (vasopresina) - are efect vasoconstrictor și de stimulare a contracției mușchilor netezi. În ramul gros ascendent al ansei Henle stimulează reabsorbția Na, ceea ce permite reducerea concentrației urinare de Na, creșterea concentrației solviților în interstițiul medular și excreția unei urini concentrate.

e. Inhibitorii Na^+/K^+ -ATPazei endogene

- sunt substanțe ouabain-like purificate din plasmă;
- au o compoziție complexă - peptide+steroidi+lipide;

- efectul natriuretic se manifestă prin inhibiția Na^+/K^+ -ATPazei renale;
- determină o creștere rapidă în concentrația calciului liber intracelular în plachete și celulele musculare netede - această acțiune poate modula tonusul vascular cu rol în patologia HTA volum-dependente;
- stimulează secreția de FNA.

f. Hemodinamica renală și factorii fizici

Reabsorbția Na este reglată de mecanisme neurohumorale și de factori fizici care acționează prin intermediul forțelor Starling din capilarele peritubulare (presiunile capilare hidrostatice și oncotice) pentru a influența preluarea în circulație a Na reabsorbit tubular. Gradienții de presiune hidrostatică și oncotică de-a lungul peretelui capilar determină filtrarea netă între lumenul capilar și interstițiu.

Natriureza de presiune reprezintă creșterea excreției de Na consecutiv creșterii presiunii de perfuzie, deși RFG și FSR sunt menținute constante prin autoreglarea renală.

(1) Presiunea hidrostatică interstițială renală (PHIR) crește paralel cu presiunea de perfuzie renală și mediază natriureza de presiune, fiind o legătură importantă între circulația renală și rata reabsorbției tubulare de Na și apă. Expansiunea volemică acută crește excreția de Na, reduce presiunea coloidosmotică peritubulară, crește PHIR. O presiune de perfuzie renală redusă care precede expansiunea volemică previne creșterea preconizată a PHIR, iar natriureza este abolită, deși încărcătura filtrată de Na este aceeași. Dacă presiunea de perfuzie renală se reduce după expansiunea volemică, PHIR rămâne crescută și natriureza este puțin influențată. Decapsularea renală previne creșterea PHIR și abolește natriureza crescută ca răspuns la o presiune de perfuzie renală crescută. Agenții care determină vasodilatație renală determină natriureză dacă cresc și PHIR.

Presiunea hidrostatică interstițială din medulară mediază natriureza de presiune: decapsularea renală, care previne creșterea PHIR doar la nivelul cortexului, nu și în medulară, reduce, dar nu abolește natriureza; natriureza de presiune este abolită după papilectomie chimică - manevră care distruge selectiv medulara internă și papila. Tubul proximal și ramul descendent al ansei Henle din nefronii juxtamedulari profunzi mediază reabsorbția redusă de Na determinată de reducerea presiunii de perfuzie. PHIR este mecanismul prin care modificările forțelor Starling capilare se traduc în modificări ale reabsorbției tubulare de Na.

(2) Feedback-ul tubuloglomerular - permite ca modificările ratei fluxului de fluid tubular și ale reabsorbției să determine modificări ale RFG. Acest mecanism este activat la nivelul maculei densa din nefronul distal. Creșterea RFG cu creșterea fluxului și a reabsorbției la acest nivel determină vasoconstricția arteriolei aferente; consecința este reducerea RFG și revenirea fluxului tubular la valorile bazale. Acest mecanism previne creșterea exagerată a excreției de Na determinată de creșterea RFG. Mediatorii feedback-ului tubuloglomerular sunt sistemul SRAA și EDRF - oxid nitric.

(3) Prostaglandinele - importantă la nivel renal prezintă PGE_2 , PGI_2 și TXA_2 . Sinteza se face predominant la nivelul ductului colector și în celulele interstițiale medulare. Prin mecanisme necunoscute, PGE_2 inhibă transportul de Na în ductele colectoare din medulara internă, corticală și din ramul gros ascendent al ansei Henle. PGI_2 are proprietăți natriuretice.

PGE_2 este implicată în natriureza de presiune. Blocada producției de PGE_2 face imposibilă creșterea excreției Na ca răspuns la creșterea presiunii de perfuzie, în ciuda autoreglării RFG. În contrast cu răspunsul natriuretic din tubul distal, infuzia de PGE_2 direct în interstițiu crește reabsorbția de Na în tubul contort proximal. Pretratamentul cu saralazină (antagonist de receptor al angiotensinei) reduce creșterea reabsorbției de Na indusă de PGE_2 . Angiotensina II mediază în parte stimularea de către PGE_2 a reabsorbției Na în tubul contort proximal. PGI_2 este mediatorul modificărilor induse de baroreceptori asupra secreției de renină.

Prostaglandinele renale intervin și în reglarea hemodinamicii renale, în special în condiții de contracție volemică. PGE_2 și PGI_2 produc vasodilatație, fără a influența restul tonusului

vascular. Inhibiția PG cu AINS determină reducerea fluxului sanguin renal numai în prezența unor nivele crescute de AGT II, așa cum se întâmplă în hipovolemie, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică.

Prostaglandinele renale mediază tonusul celulelor mezangiale; PGE_2 relaxează, iar TXA_2 contractă celulele mezangiale. RFG este parțial reglată de echilibrul acestor două acțiuni. Producția de PG este influențată de AGT II și ADH. La nivelul ductului colector, PG contracționează efectul ADH asupra permeabilității pentru apă; ADH stimulează sinteza de PG în celulele interstițiale mezangiale.

(4) Sistemul kinină-kalicreină

Bradikinină - stimulează sinteza PG și eliberarea de renină, producând natriureză și vasodilație renală;
 - produce eliberarea de catecolamine din medulara glandei suprarenale;
 - rol în controlul TA (vasodilatatoare potente) și al hemodinamicii renale;
 - crește fluxul sanguin în medulara renală.

Acțiunea natriuretică se produce la nivelul nefronului distal. Excreția urinară de kalicreină variază în funcție de aportul sodat.

(5) NO și PG reglează vasodilația și natriureza induse de bradikinină și acetilcolină; acestea interacționează cu receptori de pe celulele endoteliale și stimulează producția endotelială de NO și PG. Endotelina este un vasoconstrictor potent sintetizat în celulele endoteliale. Efectele sale sunt reducerea RFG, a fluxului sanguin renal și a volumului urinar. Determină constricția atât a arteriolei aferente, cât și a eferentei. Concentrații reduse de endotelină determină natriureză prin inhibiția Na^+/K^+ ATPazei din celulele ductului colector. Endotelina stimulează eliberarea de FNA de la nivelul cordului.

Factorii care influențează balanța sodiului

Segment nefronal	Reglare nervoasă	Reglare extrarenală	Reglare intrarenală
Glomerul (RFG)	arteriole aferente și eferente	AGT II FNA	Feedback tubuloglomerular NO, PG
Tubul proximal	creșterea reabsorbției Na	AGT II FNA	PG factori fizici balanța glomerulotubulară
Ansa Henle	efect slab	vasopresina	PG
Tubul distal	-	aldosteron	PG
Duct colector		FNA	kinine

E. MODIFICĂRILE HOMEOSTAZIEI SODIULUI

1. Fiziopatologie

Deoarece apa trece prin membranele celulare sub acțiunea forțelor osmotice, concentrația solviților (osmolaritatea) în lichidul extracelular și intracelular este întotdeauna egală. Inegalitățile tranzitorii sunt rapid corectate prin mișcarea apei. Osmolaritatea este identică, dar compoziția solviților este diferită.

Osmolaritatea se definește ca numărul de particule de solvit (miliosmoli) dizolvați într-un kilogram de apă. Osmolaritatea unei soluții poate fi calculată dacă se cunoaște compoziția sa. Capacitatea de disociație a unui solvit este importantă pentru contribuția sa osmotică.

Solviții majoritari din LEC sunt sărurile de sodiu, glucoza și ureea. Osmolaritatea plasmatică se poate calcula prin sumarea contribuției osmotice a acestora:

$$\text{Osmolaritate plasmatică (mOsm/l)} = 2 (\text{Na} + 10) + \text{glucoză}/18 + \text{uree}/6$$

Această formulă nu ia în considerație faptul că sărurile de sodiu sunt complet disociate în soluție, că plasma conține doar 93% apă și că alți cationi (Ca, Mg, K) contribuie și ei la osmolaritatea plasmatică. Valoarea astfel estimată variază cu ± 10 mOsm/l față de valoarea exprimată prin măsurarea cu osmometrul.

La concentrații mari intravasculare de substanțe exogene cu greutate moleculară joasă (manitol, glicerol, etanol, metanol, etilenglicol sau alcool izopropilic) crește osmolaritatea măsurată, dar valoarea calculată nu se modifică. Diferența dintre valoarea măsurată și cea calculată se numește **"groapa osmolară"**. Recunoașterea ei este importantă în evaluarea pacienților suspecți de otrăvire. În tratamentul hiponatremiei apărută după chirurgia prostatei și după administrarea de manitol și glicerol.

Hipertrigliceridemia severă (determină lactescența serului) și mielomul multiplu creează "groapă osmolară": se reduce osmolaritatea calculată prin reducerea artificială a concentrației plasmatice de sodiu. Fenomenul se numește pseudohiponatremie și este produs de o creștere a fazei solide (neapoase) a serului.

Osmolaritate totală = osmolaritate efectivă (tonicitate) + osmolaritate inefectivă

- Osmolaritatea efectivă** - este influențată de manitol, glicină;
 - echivalează cu $2 \times (\text{Na}^+) + \text{glucoză (mg\%)} / 18$;
 - influențează distribuția apei în spațiul extra și intracelular.
- Osmolaritatea inefectivă** - nu influențează distribuția apei;
 - influențată de metanol, etilenglicol;
 - echivalează cu uree (mg\%)/2,8 + etanol (mg\%)/4,6.
-

Osmolii efectivi (Na^+ și manitol) sunt solviți care nu sunt liber permeabili la nivelul membranelor celulare, "sechestrați" astfel intravascular. Ei determină mișcarea apei între diferitele compartimente. Osmolaritatea efectivă este sinonimă cu tonicitatea. Ureea, etanolul și metanolul nu influențează transportul apei și trec liber prin membrane; ei contribuie la osmolaritatea plasmatică, dar nu influențează tonicitatea. Astfel, pacienții cu insuficiență renală și uremie crescută au osmolaritatea plasmatică crescută, dar nu și hipertonicitate. Acumularea selectivă a unui solvit eficient (Na^+) în spațiul extracelular (hipertonicitate) determină trecerea apei libere din spațiul intracelular în LEC, conform gradientului de concentrație, micșorând LIC, cu ratatinare celulară. Invers, hipotonicitatea determină fuga apei în LIC, cu balonizare celulară.

2. Concentrația serică de Na

În absența găurii osmolare, Na seric este o metodă mai bună pentru măsurarea tonicității față de osmolaritate (care include și osmolii ineficienți - ureea). Deoarece glucoza contribuie la tonicitate, concentrația plasmatică a Na poate fi apreciată doar dacă se cunoaște glicemia. În hiperglicemia diabetică, glucoza este un osmol efectiv care determină mișcarea apei libere din spațiul intracelular în LEC, diluând concentrația plasmatică de Na. După terapie insulinică, glucoza devine un osmol inefectiv pe măsură ce intră în celule și este metabolizată. Astfel, concentrația plasmatică a Na poate fi ajustată, calculând nivelul plasmatic dacă glicemia revine la normal. Relația este bazată pe observația că natremia se reduce cu aproximativ 1,5 mEq/l pentru fiecare creștere de 100 mg/dl a glucozei peste valoarea N (100 mg/dl).

$$\text{Na}_{\text{corectat}} = \text{Na}_{\text{măsurat}} + 0,015 (\text{glicemie} - 100)$$

Natremia corectată este responsabilă de aproximativ 1/2 din osmolii efectivi plasmatici.

$$\text{Na}_{\text{corectat}} = (\text{Na}_{\text{efectiv}} + K_{\text{efectiv}}) / \text{apa totală}$$

Natremia se modifică dacă raportul dintre conținutul cationic și conținutul de apă al organismului se modifică.

3. Balanța apei libere și tonicitatea plasmatică

Natremia și tonicitatea fluidelor organismului sunt alterate de modificări ale balanței apei libere. Lichidele ingerate și eliminate pot fi împărțite în două compartimente: fluid izotonic și apă liberă (fără electroliți).

Fluidul izotonic - concentrație cationică egală cu a plamei; surplusul sau deficitul nu influențează tonicitatea.

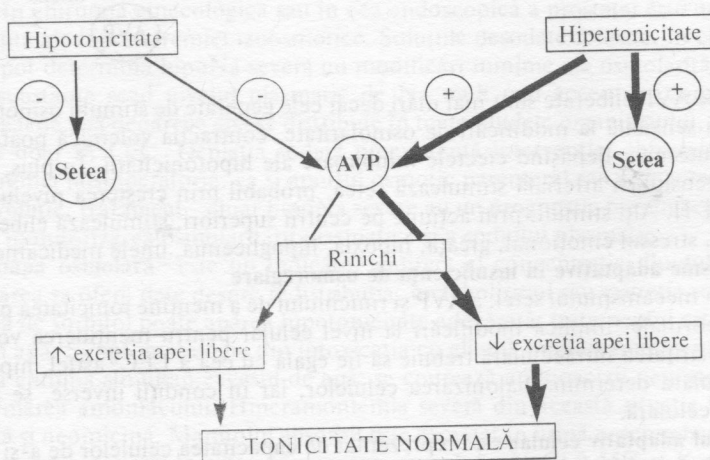
Apa reduce concentrația serică a Na și tonicitatea. O balanță pozitivă a apei libere determină hiponatremie (hipotonicitate), în timp ce balanța negativă a apei libere produce hipernatremie (hipertonicitate).

4. Osmoreglarea

Balanța apei controlează concentrația tuturor fluidelor din organism, iar Na determină volumul LEC. Importanță capitală are menținerea constantă a concentrației Na independent de modificările de aport alimentar.

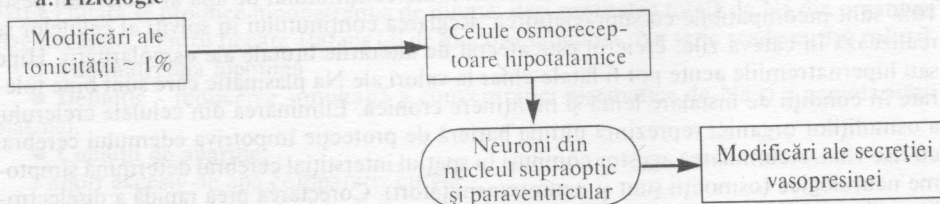
Componentele sistemului osmoreglator:

- vasopresina;
- mecanismul setei - reglează aportul de apă;
- rinichiul - prin mecanismul de concentrație și diluție;
- substanțe tisulare (osmoliți).



Retenția hidrică, hipotonicitatea și balonizarea celulelor este prevenită prin creșterea promptă a excreției renale de apă. Deshidratarea, hipertonicitatea și ratatinarea celulară sunt împiedicate prin conservarea apei la nivel renal și prin mecanismul setei. Excreția renală a apei este controlată de ADH. Majoritatea celulelor (și în special cele din SNC) au proprietatea de a descărca sau acumula solviți organici (osmoliți), controlând astfel osmolaritatea intracelulară, care, la rândul ei, micșorează modificările volumului celular.

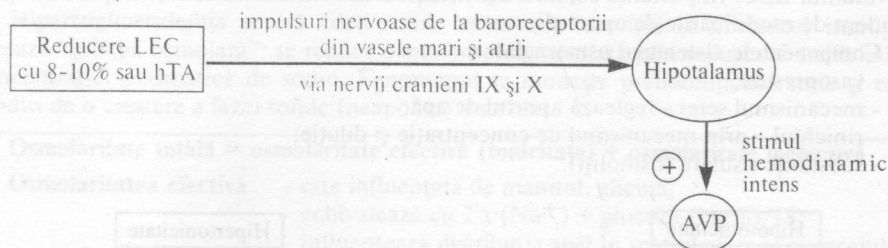
a. Fiziologie



În condiții fiziologice (Na seric = 137 mEq/L și osmolaritate plasmatică 285 mOsm/l) $\rightarrow$ AVP plasmatic = 2,5 pg/ml. Nivelele de AVP sunt proporționale cu tonicitatea plasmatică și sunt nemăsurabile la o osmolaritate serică < 285 mOsm/l (și Na seric < 135 mEq/L). Rinichiul excretă sau reține cantitatea de apă necesară, astfel încât concentrația Na plasmatic să nu varieze mai mult de 1-2% - reglarea fiind controlată de AVP seric.

Mecanism - filtratul glomerular neabsorbit izotonic în tubul proximal ajunge în nefronul distal, unde NaCl este reabsorbită selectiv, iar apa (fără electroliți) rămâne în lumen. În absența AVP, nefronul distal este impermeabil pentru apă, permițând excreția urinei.

diluate. Pemeabilitatea pentru apă depinde de prezența AVP, astfel încât se realizează echilibrul dintre conținutul lumenal și țesutul interstițial hipertonic din medulara renală; rezultatul este eliminarea de urină concentrată. În condiții de hTA sau contracție volemică, apa este reținută în ciuda unei hipotonicități plasmatice aparente. În această situație este mai importantă menținerea volumului plasmatic, cu stabilitate hemodinamică.



Nivelele de AVP eliberate sunt mai mari decât cele generate de stimulii osmotici. Deși AVP este mai sensibilă la modificări de osmolaritate, contracția volemică poate genera stimuli mai puternici, depășind efectele inhibitoare ale hipotonicității. În plus, hipovolemia și hipotensiunea arterială stimulează setea, probabil prin creșterea nivelului plasmatic de AGT II. Alți stimuli, prin acțiune pe centrii superiori, stimulează eliberarea de AVP: durerea, stressul emoțional, greața, hipoxia, hipoglicemia, unele medicamente.

b. Mecanisme adaptative în insuficiența de osmoreglare

Ineficiența mecanismului setei, a AVP și rinichiului de a menține tonicitatea plasmatice în limite normale, implică modificări la nivel celular pentru menținerea volumului celular. Osmolaritatea intracelulară trebuie să fie egală cu cea a LEC; astfel, hipotonicitatea extracelulară determină balonizarea celulelor, iar în condiții inverse, se produce deshidratarea celulară.

Mecanismul adaptativ celular este reprezentat de capacitatea celulelor de a-și modifica concentrația/conținutul de solviți. La nivel celular există concentrații relativ mari în citoplasmă de molecule organice mici, osmotice active, numite osmoliți: aminoacizi liberi, polioli și amine metilate. Pierderea de volum a celulelor este atenuată prin acumularea acestor osmoliți, în mediu hipertonic; prin eliminarea acestor substanțe, în condiții de hipotonicitate extracelulară, balonizarea celulară este prevenită, astfel încât acest mecanism reprezintă componenta finală a sistemului osmoreglator.

Aceste mecanisme au importanță la nivelul creierului, țesutul cerebral având limite de variație a volumului foarte strânse. Modificări ale conținutului de apă al creierului peste 10% sunt incompatibile cu supraviețuirea. Reglarea conținutului în solviți al celulelor se realizează în câteva zile; creierul este afectat de alterările brutale ale osmolarității. Hipo sau hipernatremiile acute pot fi fatale chiar la valori ale Na plasmatic care sunt bine tolerate în condiții de instalare lentă și menținere cronică. Eliminarea din celulele creierului a osmoliților organici reprezintă ultima barieră de protecție împotriva edemului cerebral cu risc vital. Acumularea acestor compuși în spațiul interstițial cerebral determină simptome neurologice (osmoliții sunt și neurotransmițători). Corectarea prea rapidă a diselectrolitemiilor predispune la leziuni cerebrale. În hipoNa, trebuie înlocuiți solviții pierduți în faza adaptativă. Dacă acest proces nu este paralel cu creșterea concentrației de Na plasmatic, se produce deshidratarea cerebrală. Invers, în hiperNa, trebuiesc eliminați solviții acumulați în faza adaptativă, altfel corectarea intempestivă a hiperNa determină edem cerebral.

HIPONATREMIA

A. DEFINIȚIE, ETIOLOGIE, CLASIFICARE

Hiponatremia se definește ca scăderea concentrației Na plasmatic sub 135 mOsm/l.

1. Hiponatremia izotonă

Hipotonicitatea implică hipoNa, dar hipoNa nu este întotdeauna sinonimă cu hipotonicitate.

● **Pseudohiponatremia** - apare în situații cu hiperlipoproteinemii importante sau hiperproteinemii (mielom multiplu, boala Waldenström). Cantitatea de Na determinată pe unitatea de volum este scăzută, deși concentrația în plasmă este normală. Explicația constă în faptul că în condițiile amintite se produce o creștere a fazei solide a serului, astfel încât fiecare unitate de volum a serului este reconstituită cu proporțional mai puțină apă fără Na și mai mult "solid" fără Na. Hipervâscozitatea determină aspirarea unui volum redus, cu eroare a determinării Na, rezultând hipoNa.

● **Administrarea de perfuzii izotone**

Administrarea sistemică de fluide izoosmotice sau chiar hipotone (sorbitol, manitol, glicină) în chirurgia ginecologică sau în cea endoscopică a prostatei este una din cauzele importante ale hiponatremiei izoosmotice. Soluțiile desodate folosite, în contact cu fluidul EC pot determina hipoNa severă cu modificări minime ale osmolarității plasmatice. Aceste substanțe scad nivelul plasmatic de Na mult mai accentuat comparativ cu un volum egal de apă deoarece apa se distribuie în toate fluidele organismului, iar substanțele amintite doar în LEC. Depleția sodată preexistentă intervenției chirurgicale agravează hiponatremia postoperatorie, ca și aportul osmotoc parenteral sau alimentar redus.

● **Evoluție, tratament** - chiar hipoNa severe au un prognostic bun în aceste situații. Se impune monitorizarea osmolarității plasmatice și a sodiului plasmatic.

"Groapa osmolară" este un indicator indirect al concentrației fluidului incriminat; modificarea sa oferă date despre redistribuția, metabolismul sau excreția solvitului. După absorbția de sorbitol poate apărea hipotonicitate adevărată; tratamentul este cel al intoxicației cu apă. Simptomatologia din intoxicația cu glicină implică tratamentul prin dializă pentru a elimina simultan excesul de apă; se epurează aminoacizii neurotoxici și se previne formarea amoniacului. Hiperamoniemia severă din această situație beneficiază de lactuloză și neomicină. Manitolul absorbit este excretat în urină neschimbat. Pierderile de apă și sare prin diureză forțată se înlocuiesc cu soluție NaCl 0,45% și K pentru evitarea hipovolemiei, a hipoNa și depleției de K.

2. Hiponatremia hipertona

● **Condiții de apariție:**

- pev cu glucoză hipertona sau manitol 20%;
- hiperglicemia din DZ.

● **Mecanism** - creșterea osmolarității extracelulare determină trecerea apei din celule în sectorul intracelular. Se produce deshidratare celulară. Prin creșterea volumului de apă extracelulară se produce hiponatremia de diluție, deși cantitatea totală de Na din organism este normală. Pentru fiecare 100 mg/dl de glucoză sanguină, Na seric scade cu 1,6 mEq/l.

3. Hiponatremia hipotonă

● **Definiție** - reducerea simultană a concentrației plasmatice de Na și a osmolarității plasmiei.

● **Condiții de apariție:**

- aport excesiv de apă comparativ cu Na;
- perfuzii cu soluții hipertone.

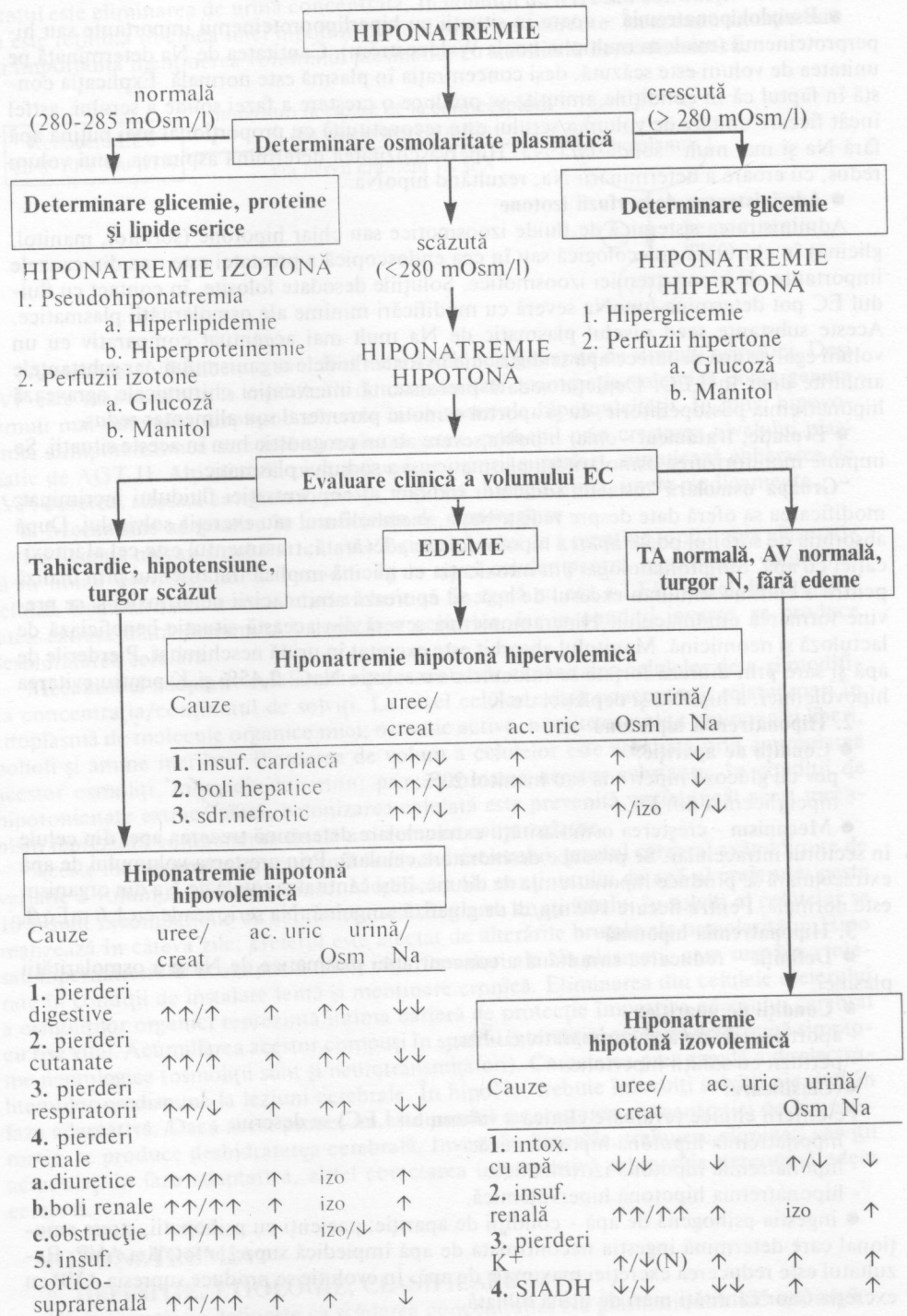
● **Clasificare:**

Pe criterii clinice (evaluare clinică a volumului LEC) se descriu:

- hiponatremia hipotonă hipovolemică;
- hiponatremia hipotonă izovolemică;
- hiponatremia hipotonă hipervolemică.

● **ingestia psihogenă de apă** - condiții de apariție: pacienți cu psihopatii, stress emoțional care determină ingestia necontrolată de apă împiedică supresia totală a AVP. Rezultatul este reducerea excreției maxime de apă. În evoluție se produce supresia AVP cu excreția unor cantități mari de urină diluată.

Clasificarea hiponatremiilor (după Narins, Jones și Stom)



a. Hiponatremia hipotonă izovolemică

Mecanism - se întâlnește în condițiile hiperhidratărilor globale, cu exces de apă în LEC, ceea ce determină modificări clinice notabile (mai mult de 1/2 din excesul de apă este intracelular). Se produce hiponatremie de diluție.

Circumstanțe etiopatogenice

(1) **psihoză cu potomanie** - apar în supresia insuficientă a ADH; posibilă afectare a mecanismului setei; rezultatul este intoxicația cu apă.

(2) **insuficiență renală** - reabsorbția electroliților și excreția de cantități crescute de urină hipotonă se menține până în stadii avansate de boală renală. La o RFG < 10 ml/min excreția redusă a componentei izotone a urinei determină hiperhidratare și hiponatremie.

(3) **pierderea de K** - pentru a fi clinic semnificativă trebuie să depășească 100 mEq; se produce pierderea de K intracelular; ieșirea K din celulă este parțial compensată de pătrunderea Na; spațiul intracelular devine relativ hipoton, cu migrarea apei spre compartimentul LEC. Hipokalemie crește sensibilitatea receptorilor cerebrali pentru ADH, cu hipersecreția hormonului. Mecanismul hiponatremiei este reprezentat de intrarea Na în celulă, redistribuția apei, creșterea cantității de apă; administrarea de diuretice și vărsăturile pot determina un grad de hipovolemie care să mascheze efectele/manifestările hiponatremice date de hipoK.

(4) SIADH

● **Definiție** - persistența anormală a secreției de vasopresină în condițiile lipsei de răspuns la mecanismele supresive (hipotonicitate și hipervolemie) și în absența stimulilor normali.

● **Condiții de apariție:**

- **cauze tumorale:** carcinom bronșic, pancreatic, duodenal, sferă genitourinară, sarcom Ewing, limfom;

- **afecțiuni respiratorii:** pneumonii (virale, fungice, bacteriene), TBC pulmonar activ, astm bronșic, fibroză chistică;

- **endocrinopatii:** hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenală;

- **afecțiuni neuropsihice:** traumatisme, infecții SNC, tumori, hemoragii, tromboze, boli degenerative (scleroză multiplă, atrofie);

- **medicamente:** vincristină, ciclofosamidă, clofibrat, carbamazepina, clorpropamida, narcotice, nicotina - stimulează secreția de AVP, analogi ai ADH (oxitocina), AINS, diuretice tiazidice.

În funcție de prototipul secreției de ADH, se descriu 4 forme:

Tipul I (40%)

- secreție aberantă independentă de osmolaritatea plasmatică;

- întâlnită în TBC și KK bronșic.

Tipul II (30%) - echivalent mai vechi = "sindromul celulei bolnave"

- secreție corelată cu modificările osmolarității plasmatice; elementul patologic este pragul de secreție mult redus (sindromul de "osmostat defect"). În această situație pragul concentrației de Na este de 125 mEq/l, iar osmostatul funcționează pentru menținerea acestei valori;

- apare în TBC pulmonar activ și meningite TBC.

Tipul III (15%) - secreție corelată cu osmolaritatea plasmatică, dar supresia totală nu se produce chiar în condiții de hipotonicitate marcată.

- apare în TBC, KK pulmonar, afecțiuni ale SNC.

Tipul IV (15%) - secreția vasopresinei și nivelele sale plasmatice sunt aparent normale, dar există retenție persistentă de apă.

● **Mecanism**

- nivele scăzute de ADH, nemăsurabile;

- existență de analogi structurali ADH;

- potențare de către droguri a efectului celular al ADH (AINS, biguanide).

● **Particularități**

- cea mai frecventă asociere cu SIADH - KK pulmonar cu celule mici (celulele tumorale conțin granule secretorii). Hiponatremia este prima manifestare a bolii;

- dintre afecțiunile respiratorii, cea mai frecvent asociată cu SIADH este pneumonia pneumococică, mai ales în primele zile. Creșterea pierderilor insensibile și aportul scăzut de apă la pacienți cu stare gravă pot masca hiponatremia produsă de secreția crescută de ADH;
- insuficiența respiratorie acută poate determina eliberare neosmotică de ADH;
- hiponatremia din hipotiroidism - se poate asocia cu nivele crescute de ADH. Cauza - secreție crescută prin stimulare de către modificările debitului cardiac, TA sau a perfuziei cerebrale. Reducerea RFG determină și o componentă renală a hiponatremiei;
- deficiența de glucocorticoizi - aproximativ 30% din pacienți au hiponatremie. Boala Addison poate avea simptomatologia SIADH. Administrarea de AVP suprimă imediat nivelele crescute de vasopresină, provocând o diureză rapidă. Cauza sindromului este deficiența izolată de ACTH (cortizolul crește clearance-ul apei libere în rinichi);
- droguri.

Ciclofosfamida

- determină hiponatremie la 4-12 ore de la administrare;
- ingestia crescută de apă recomandată de obicei (reduce RA, depunere acid uric) predispozează la hiponatremie.

Carbamazepina - stimulează secreția AVP (reversibilă după administrarea de fenitoin).

Morfina - stimulează eliberarea de AVP prin intermediul hipoTA și a greței induse (nu prin acțiune directă).

Droguri care cresc acțiunea ADH la nivel renal

- dezamino-8-D-vasopresina (dDAVP);
- ocitocina - ambele cresc reabsorbția apei libere în nefron.

Hiponatremia se poate produce când:

- se administrează apă în exces cu ocitocină pentru inducerea travaliului (efect reversibil după oprirea drogului, care are $T_{1/2}$ scurt);
- dDAVP administrat la bolnavi cu boala von Willebrandt sau cu DI, cu aport hidric excesiv;

- clorpropamida inhibă producerea PGE;

- greața - stimul potent pentru eliberarea AVP → hiponatremie;

- poate fi și consecința hiponatremiei acute;

- intervențiile chirurgicale - generează stimuli neosmotici pentru secreția AVP (anestezia, vărsăturile, hipoTA, durerea, opiaceele, hipoxia). În prima săptămână postoperator - se înregistrează nivele crescute ale AVP plasmatice; dacă administrăm H_2O în exces → hiponatremie;

- SIDA - hiponatremia este frecventă la pacienții cu această boală. În afara complicațiilor bolii, adrenalita din SIDA determină hiponatremie și hipopotasemie.

B. MANIFESTĂRI CLINICE ÎN HIPONATREMIE

1. Generalități

- intensitatea manifestărilor depinde de viteza de instalare a dezechilibrului;
- edemul cerebral este responsabil de majoritatea semnelor clinice;
- prezența edemelor și a hipovolemiei nu exclude SIADH (secreția crescută de AVP este justificată de stimuli hemodinamici). Cheia diagnosticului este recunoașterea hipovolemiei:

- anamneză;

- clinica;

- uree și acid uric crescute;

- Na urinar scăzut (< 30 mEq/l) la un pacient care ingeră sare este un semn de hipovolemie.

Pacienții cu SIADH sunt hipovolemici, dar apa este predominant intracelular; natriureza inițială maschează hipervolemia. Această hipervolemie subclinică crește clearance-ul de uree și acid uric → hiponatremie, hipouricemie, uree < 10 mg/dl → posibilitate SIADH (impune cercetare etiologică).

2. Semnele și simptomele intoxicației cu apă**a. Hiponatremia brutal instalată - semne clinice:**

- scăderea ROT, reflexe patologice;
- hipotermie;
- paralizii;

Simptome:

- lipsa setei;
- anorexie, greață, vărsături;
- astenie marcată;
- crampe musculare, fasciculații;
- somnolență, agitație, confuzie;
- delir, convulsii, comă;
- exitus prin herniere transtentorială sau sechele neurologice severe - la scăderi ale Na < 120 mEq/l cu > 1 mmol/ml/oră.

b. Hiponatremia instalată lent (peste 2 zile)

- anorexie, greață, crampe, slăbiciune musculară;
- iritabilitate, deprimare, confuzie;
- stupor, convulsii (mai rar).

C. TRATAMENTUL HIPONATREMIILOR**1. Principii generale**

- scop = refacerea osmolarității normale și a volumului extracelular;
- vizează cauza atunci când este cunoscută:
 - administrare de hormoni (glucocorticoizi, tiroidieni, mineralocorticoizi);
 - suprimarea agresiunii externe;
 - tratament specific al sindromului edematos;
 - corectarea volemiei;
 - tratamentul DZ; evitarea pev cu soluții hipertone.
- restricție hidrică - se aplică în absența unui tratament etiologic (ingestia < decât diureza + pierderi insensibile);
- tratamentul edemului cerebral cu soluții hipertone de Na și furosemid;
- NU se va face corecție rapidă (în special în hiponatremia cronică) deoarece se poate instala **sindromul de demielinizare osmotică (mielinoliza pontină)**. O scădere brutală a Na seric, cu sau fără o afecțiune neurologică subiacentă, determină convulsii și comă chiar pe fond de hiponatremie cronică.

Apare după câteva zile (1-3) de tratament intempestiv care determină o creștere a Na seric cu peste 12 mEq/l în 24 ore.

- **Clinic**
 - paralizie flască;
 - tulburări de vedere;
 - diminuarea sensibilității dureroase.

- **Patogenie** - distrugerea tecii de mielină, cu pierderea axonilor și a neuronilor.

2. Tratamentul hiponatremiei acute

- impune corecție rapidă, pentru prevenirea instalării convulsiilor și a edemului cerebral;
- se crește cu 1-2 mmoli/l/oră → până la o creștere cu 5-7 mmoli/l, apoi 0,5 mmoli/l/oră;
- pacienții cu incapacitate de secreție a urinei diluate necesită pev cu soluții hipertone și furosemid; pierderile urinare se corectează cu soluție de NaCl 3% (0,5 mmoli/ml) pentru a reface concentrația de Na cu un volum mai mic;
- la pacienții care excretă urină normal concentrată (intoxicație cu apă la psihotici) se impune restricție H₂O.

3. Tratamentul hiponatremiei cronice

- în hiponatremia cronică asimptomatică riscul iatrogen al corecției este minim; corecția se poate face lent;
- se urmărește normalizarea în decurs de o săptămână;
- rata de corecție este < 12 mmoli/l în prima zi și < 6 mmoli/l/zi ulterior;
- pentru estimarea clearance-ului de apă liberă se poate folosi formula:

$\text{Na actual/apa totală} = \text{Na normal}/X$, unde X = volumul de apă necesar pentru normalizarea sodemiei;

$\text{Apa totală} = 0,6 \times \text{Greutatea totală}$;

$\text{Apa totală} - X = \text{clearance apă liberă}$ ce trebuie realizat;

Se utilizează soluție NaCl hipertonă și furosemid; se măsoară eliminarea urinară de Na și volumul urinar $\rightarrow$ se înlocuiește Na pierdut cu soluție hipertonă (3%).

4. Tratamentul hiponatremiei hipovolemice hipotone

- administrarea de soluție NaCl 0,9%, K, NaHCO_3 sau glucocorticoizi normalizează natremia;

- indicații - normalizare hemodinamică, uree, creatinină, status mental;

- se tratează ca o hiponatremie cronică (cu tonicitate cerebrală "adaptată").

Normalizarea volemiei poate antrena normalizarea prea rapidă a concentrației Na, cu riscul amintit mai devreme; nu se poate întrerupe reechilibrarea volemiei, soluțiile hipertonice favorizează scăderea AVP cu scăderea rapidă a apei din organism; glucocorticoizii administrați în insuficiența CSR pot crește și ei rapid natremia. În aceste condiții $\rightarrow$ pentru controlul secreției de apă poate fi necesară administrarea vasopresinei sau a dDAVP (soluție salină 0,9% și pitresină - durată scurtă de acțiune).

5. Tratamentul hiponatremiei hipotone hipervolemice

- tratamentul afecțiunii subiacente (insuficiență cardiacă, boală hepatică sau renală) - nu NaCl la pacienții cu edeme;

- diuretic de ansă pentru eliminarea de urină hipotonă;

- evitarea administrării parenterale la comatoși (administrare de cantități minime de lichide);

- administrare orală (dacă este posibilă) = minimă (1 litru/zi).

6. Tratamentul hiponatremiei hipotone izovolemice

- echivalează cu tratamentul SIADH; la bolnavii la care restricția de lichide este dificilă, se administrează furosemid și se crește aportul sodat (care înlocuiește depleția produsă de diuretic);

- determinări succesive ale Na seric și ale greutateii;

- de bază - restricția H_2O (aproximativ 60 ml/kg) - $2/3$ din necesarul calculat;

- Demecloretetraciclina (Demeclociclina)

- blochează efectul ADH pe ductul colector (inhibă producerea de cAMP)

- doza 900-1200 mg/zi; efectul este persistent

- reacții adverse - efectul se instalează după 3-5 zile; dezvoltă DI nefrogen - care permite ingestia apei fără modificări ale natremiei; hepatopatiile cronice cresc nivelul seric la valori nefrotoxice (metabolizare hepatică)

HIPERNATREMIA

A. DEFINIȚIE = creșterea concentrației Na peste 145-148 mEq/l, cu creșterea consecutivă a osmolarității plasmatice.

Survine incomparabil mai rar decât hiponatremia, deoarece un mecanism normal al setei oferă protecție suficientă. Situațiile de risc - vârstnici, comatoși, copii care nu se hidratează.

B. MECANISME

- pierderi de apă neînlocuite;

- acumulare de solviți fără apă.

C. CLASIFICARE, ETIOLOGIE

1. Hipernatremia hipovolemică

Mecanism - pierdere de Na și apă (apă > decât Na). Cauzele sunt aproximativ aceleași cu ale hiponatremiei hipovolemice - se pierde fluid hipoton, dar în prima este înlocuit de apă liberă în exces, iar în a doua cu prea puțină apă:

- obstrucția cronică de TU (hipertrofie de prostată) $\rightarrow$ se excretă un volum crescut de urină izotonă (presiune crescută în TU supraiacent $\rightarrow$ scăderea excreției K $\rightarrow$ hiperkalemie, hipernatremie, azotemie);

- diureza produsă de uree este importantă postoperator, când se administrează exces de proteine → hipernatremie;
- encefalopatia hepatică tratată cu lactuloză determină pierderi de fluide izotone;
- diureza osmotică din DZ dezechilibrat → negativează balanța Na și apă; hipovolemia secundară depleției sodate este compensată de hiperglicemia care atrage apa în spațiul extracelular.

2. Hipernatremia hipervolemică - acută și cronică

a. Hipernatremia hipervolemică acută

Mecanism

- infuzie de soluții hipertone (bicarbonat hiperton) — determină deshidratare celulară și expansiune LEC, suficient de severe pentru contracție cerebrală semnificativă, cu hemoragie cerebrală fatală;

- ingestie brutală NaCl (o lingură = 15 g = 260 mEq); doza letală este de 60-90 g.

b. Forma cronică

- în sindroamele edematoase cronice tratate intempestiv cu diuretice de ansă se produce pierdere de fluide izotone (pierderea urinară trebuie înlocuită cu apă);

- înlocuirea pierderilor insensibile este obligatorie, altfel se poate produce hipernatremie;

- în terapia pacienților comatoși hipernatremia este frecvent hiperosmotică (administrarea de NaCl 0,9% crește puțin LEC, dar crește mult concentrația Na - mai ales în condiții de capacitate de concentrare urinară redusă).

3. Hipernatremia izovolemică

Apare în condiții de pierderi insensibile accentuate de febră, hipercatabolism, tireotoxicoză.

DIABETUL INSIPID (DI) - variantă de hipernatremie izovolemică.

Se descriu 3 forme:

- DI de tip central, care este complet și incomplet;

- DI nefrogen;

- DI indus de vasopresinază;

1. DIABET INSIPID DE TIP CENTRAL

a. **Definiție** - deficiență de ADH moștenită (autosomal dominant) sau dobândită (traumatisme, chirurgie hipofizară).

b. **Clinic** - poliurie, polidipsie cu sete intensă;

- debut brutal;

- semnele afecțiunii cauzale.

c. **Paraclinic** - deprivarea de apă și administrarea hormonului determină scăderea volumului urinar, creșterea osmolarității (cu peste 10% după administrarea hormonului).

d. **Forme** - complet și incomplet (poliurie mai ușoară, dar urina este hipotonă)

2. DIABET INSIPID NEFROGEN

Definiție - lipsa de răspuns a rinichiului la acțiunea AVP

Poate fi congenital (X-linkat) sau dobândit (în boli renale) - poliurie mai ușoară.

Deprivarea de apă determină creșterea nivelului plasmatic al vasopresinei la nivelul adecvat natremiei, dar volumul urinar este egal cu creșterea, iar osmolaritatea urinară este mai mare cu <10% după administrarea hormonului.

3. DIABET INSIPID INDUS DE VASOPRESINAZĂ

a. **Definiție** - complicație rară a sarcinii, cu creștere exagerată a vasopresinazei circulante

b. **Mecanism** - catabolism crescut al ADH +/- sinteza hepatică insuficientă ?

- vasopresinaza circulantă inactivează și hormonul administrat exogen (AVP)

- hormonul sintetic (dDAVP) nu este degradat; scade volumul urinar și crește osmolaritatea urinară; este și test diagnostic

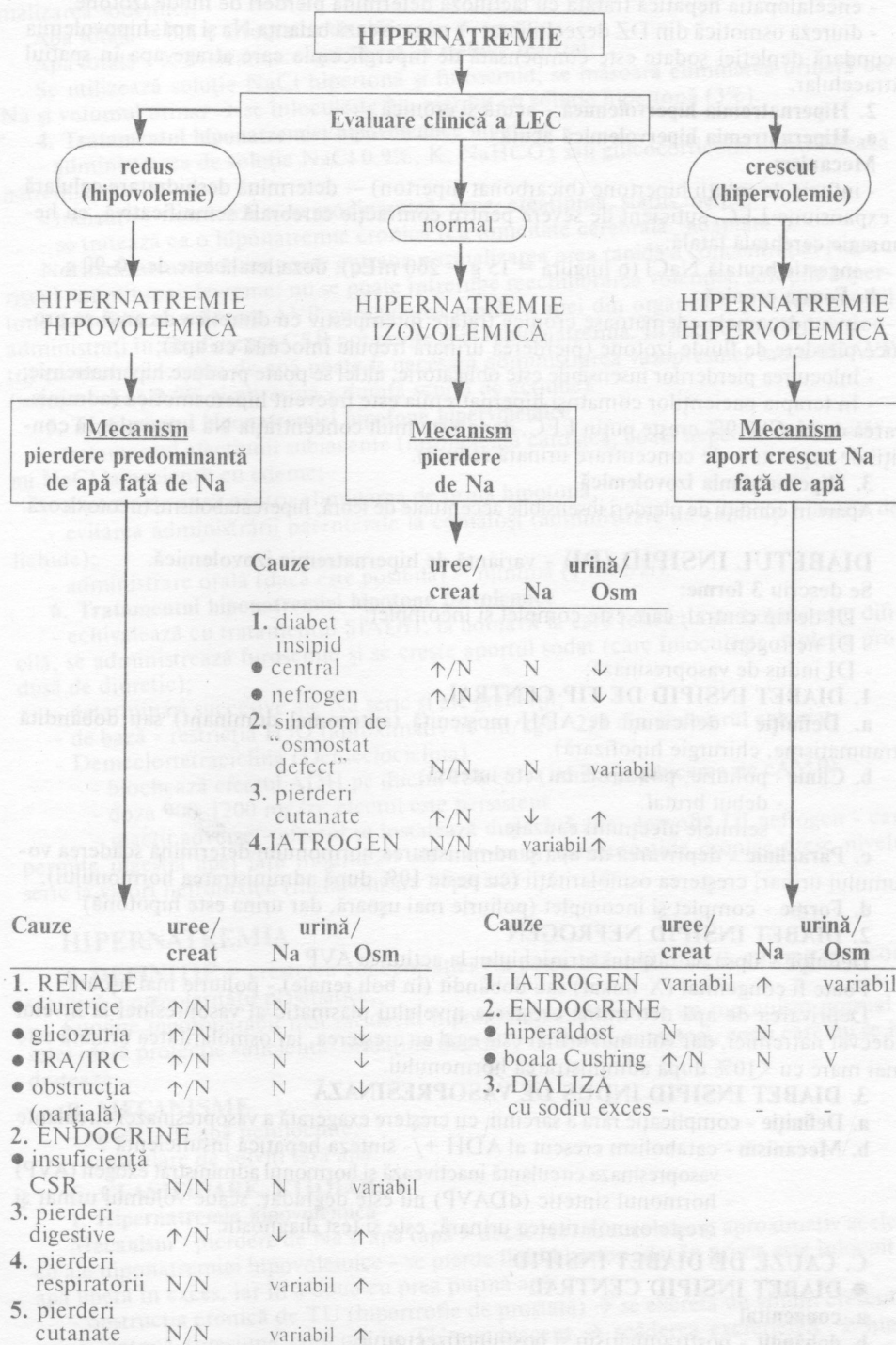
C. CAUZE DE DIABET INSIPID

● DIABET INSIPID CENTRAL

a. congenital

b. dobândit - posttraumatism și posthipofizectomie;

Clasificarea hiponatremiilor (după Narins, Jones și Stom)



- c. tumori - adenom hipofizar, KK sân, leucemie, craniofaringiom;
- d. infecții - meningite, encefalite, sindrom Guillain-Barré;
- e. boli granulomatoase - sarcoidoza, TBC, histiocitoza X, boala Hans-Schüller-Christian;
- f. vasculite.

● DIABET INSIPID NEFROGEN

a. congenital

b. dobândit

- exces de aport exogen de H_2O ;
- depleție de Na;
- hipopotasemia, hipercalemia de orice cauză;
- hipoproteinemie;
- nefropatii cronice:
 - boala polichistică renală;
 - PNC;
 - obstrucție parțială ureterală;
 - IRC terminală;
 - posttransplant;
- siclemie;
- droguri - litiu, demecloretetraciclina, colchicina, amfotericina, vinblastina;
- amiloidoza, mielom multiplu;

● DIABET INSIPID INDUS DE VASOPRESINAZĂ

- legat de graviditate.

4. Diagnostic diferențial - polidipsia primară - nivele de AVP plasmatice normale; osmolaritate plasmatică $< 285 \text{ mOsm/l}$.

D. SIMPTOMATOLOGIA HIPERNATREMIEI

- este cea a deshidratării celulare (prin fuga apei din celule în LEC hiperosmotic);
- predominant din partea SNC, mai ales în instalare acută (intoxicație cu sare);
- convulsii, comă;
- hiperventilație;
- hiperreflexie;
- hipertonie;
- febră mare - până la hemoragie cerebrală.

Exitus la Na seric $> 160 \text{ mEq/l}$.

Instalare lentă (24-36 ore) - acumularea intracelulară de osmoliți organici permite echilibrul LIC /LEC, cu leziune celulară minimă.

- iritabilitate, letargie - comă;
- crize de grand mal;
- +/- simptome și complicații legate de hipovolemia hipertona - hTA, hemconcentrație - ocluzii vasculare, tromboze venoase, IRA.

E. TRATAMENT

Obiectiv - restabilirea osmolarității, funcție de gravitate și mod de instalare

- administrare de soluții hipotone (NaCl 4,5‰ sau glucoză 5%) în hipernatremia hipovolemică;

- administrare de furosemid în hipernatremia hipervolemică și înlocuirea cu apă a $1/2$ din volumul urinar;

- +/- dializă cu ultrafiltrare și soluții cu Na redus;

- hipernatremia normovolemică - soluții glucozate 5%.

Rata de corecție $< 12 \text{ mEq/l/zi}$ (altfel se produce edem cerebral).

Coma hiperosmolară - NaCl, apoi dextroză 5% maxim 500 ml/oră.

Formula de calcul:

Deficit $H_2O = \text{apa totală} \times \frac{Na_{\text{normal}}}{Na_{\text{actual}}}$, unde apa totală = $G \times 0,6$

XI. TRANSPORTUL ANIONILOR ȘI CATIONILOR ORGANICI

Secreția elimină substanțele străine exogene și metaboliții endogeni prin alte mijloace decât filtrarea glomerulară și facilitează livrarea schimbătorilor de transport către segmentele țintă din interiorul nefronului. Acești compuși organici au diverse **origini**:

- **medicamentele** sunt fie acizi organici (penicilina G), fie baze organice (trimetoprim);
- **componentele dietei** sunt fie ele însele acizi organici sau baze, fie sunt convertite în acestea (compușii fenolici sunt transformați în acizi mai puternici și sunt excretați prin urină);
- **substanțele endogene** - hormonii steroizi, catecolaminele - sunt transformate în acizi organici și apoi eliminate prin urină;
- **produșii de metabolism intermediar** - acidul uric și amoniul - sunt acizi organici sau baze.

A. TRANSPORTUL ANIONILOR ORGANICI

Sunt acizi slabi cu valori ale pKa frecvent sub 7,4; circulă ca anioni, în timp ce în urina acidă îi găsim sub formă nedisociată. Transportul anionilor și cationilor organici se face atât în **rinichi**, cât și în **ficat**. Rinichiul este în mod special mai eficient în eliminarea compușilor hidrosolubili, iar ficatul pentru eliminarea biliară a compușilor liposolubili. Transportul anionilor se mai produce și în plexul coroid, corpul ciliar, tiroidă și trahee.

1. Para-aminohipuratul ca prototip de anion organic

a. Generalități

PAH a fost considerat prototip al anionilor organici datorită faptului că este secretat într-o proporție importantă: este legat într-o proporție minimă de proteinele plasmatic și metabolizarea sa este neglijabilă. Cantitatea de PAH din urină este semnificativ mai mare față de cea rezultată din filtrare; diferența dintre cantitatea filtrată și cea excretată în urina finală reprezintă PAH secretat.

b. Clearance

În mod normal, PAH nu există în plasmă. Când se administrează în doze mici, fracțiunea sa liberă crește deoarece legarea de proteinele plasmatic este < 25%. În aceste condiții, secreția tubulară este modul principal de eliminare. Extracția PAH după prima trecere este aproape 90%. Fracțiunea PAH care scapă excreției depinde de raportul dintre perfuzia corticalei față de medulară, metabolismul PAH și cantitatea de sânge postglomerular care trece direct în regiunea medulopapilară.

Fluxul plasmatic renal este frecvent exprimat din clearance-ul renal al PAH:

$$Cl_{PAH} \text{ (ml/min)} = U_{PAH} V / P_{PAH}, \text{ unde}$$

Cl_{PAH} = clearance PAH

U_{PAH} = concentrația urinară a PAH

P_{PAH} = concentrația plasmatică a PAH

Definirea operațională exactă a fluxului plasmatic renal efectiv necesită corectarea clearanceului PAH cu **coeficientul de extracție** $\rightarrow Cl_{PAH}/0,9$ la om.

Fluxul plasmatic renal derivă din formula:

$$FPR \text{ (ml/min)} = \text{flux plasmatic renal efectiv} / (1 - \text{hematocrit})$$

c. Rata maximă a secreției PAH (Tm_{PAH}) este considerată ca fiind reprezentativă pentru capacitatea de transport activ. Reprezintă o reflectare a masei excretorii tubulare, deci un mijloc de a aprecia funcția tubulară în stările patologice. Studiile efectuate asupra Tm_{PAH} nu au reușit să cuantifice variațiile în fixarea de proteine în funcție de concentrație sau să dozeze PAH direct la locul de transport. Rata calculată a transportului PAH maximal este de 77,5 mg/min.

2. Localizarea anatomică și aspectele generale ale manevrării anionilor organici la nivel renal

Tubul proximal este sediul primar de transport pentru anionii organici. Procesele tubulare se disting prin căile diferite de acțiune; PAH este secretat și reabsorbit, uratul este

secretat și reabsorbit prin mecanisme facilitate, iar **salicilatul** este secretat și reabsorbit printr-un proces de difuziune simplă. Procesul de **transport tubular** este ilustrat de PAH, care este preluat de un sistem cărăuș după prezentarea sa la nivelul suprafeței celulei bazolaterale. Factori multipli influențează preluarea PAH și a altor anioni organici, incluzând **afinitatea transportorului** și **capacitatea** sa, precum și **viteza de disociere** a anionilor de proteine. Când operează în tandem, aceste componente ale sistemului pot determina o extracție completă a PAH la prima trecere. Nu este cazul tuturor anionilor organici, la care un compus cu afinitate limitată pentru transportor (ca roșu fenol), determină extracție incompletă. Clearance-ul pentru roșu fenol crește de circa 1,4 ori când proteinele plasmatice sunt înlocuite cu dextran.

Concluziile au sugerat existența unei **distribuții inegale a transportorilor** cu afinitate comună de-a lungul tubului proximal.

- **Secreția PAH** depinde de abilitatea pompei de Na^+ de a menține un gradient pentru intrarea în interstițiu a dicarboxilaților (alfacetoglutarat, glutarat) cotransportați cu Na^+ . Depozitele celulare de dicarboxilați sunt suplimentate cu cantitățile absorbite din fluidul tubular. Dicarboxilatul intracelular este schimbat cu PAH interstițial pentru a completa preluarea PAH în celulă. PAH trece apoi în lumen la schimb cu alt anion (Cl^- , urat sau OH^-). Acest mecanism permite menținerea unei concentrații intracelulare a PAH de câteva sute de ori mai mare.

- Un exemplu mai bun pentru reabsorbția tubulară a anionilor organici este evident în modelul de **excreție a salicilatului** (2-hidroxibenzoat) și a metabolitului său, saliciluratul (2-hidroxihipurat). La concentrații plasmatice scăzute, excreția salicilatului depășește cantitatea filtrată, dar pe măsură ce concentrația crește, rata excretorie scade sub cea a filtrării (adică reabsorbția netă depășește secreția netă). Acest mecanism este dependent de pH, excreția salicilatului scăzând brusc în urina acidă. Procesul secretor activ este saturabil, în timp ce procesul de reabsorbție pasivă nu este limitat. Reabsorbția pasivă a saliciluratului este mai puțin extensivă și mai puțin dependentă de pH comparativ cu cea a salicilatului.

- Permeabilitatea membranei luminale la PAH și la alți anioni organici este semnificativ mai mare decât permeabilitatea nemediată a membranei bazolaterale. Intrarea se face printr-o mișcare de conducție care necesită mediere. Preluarea PAH de către veziculele marginii în perie este saturabilă și sensibilă la probenecid, ceea ce sugerează un proces mediat. Există un **schimbător de ioni**, neutru din punct de vedere electric, pe membrana lunală. Acest schimbător acceptă o largă varietate de anioni, atât anorganici (Cl^- , Br^- , HCO_3^- , OH^-), cât și organici (lactat, urați).

B. SUBSTANȚE ENDOGENE

1. Adenozinmonofosfatul ciclic (cAMP)

Excreția renală a cAMP și cGMP depinde de producția lor în celulele tubulare renale ca răspuns la stimularea adenilatciclazei sau guanilatciclazei.

2. Sărurile biliare

Ficatul transportă acizi organici din sânge în bilă într-o manieră asemănătoare cu cea a rinichiului; eficiența acestui proces hepatic definește nivelul de expunere a rinichiului la acești compuși. În insuficiența hepatică substanțe ca sărurile biliare ating concentrații sistemice suficiente pentru ca transportorii renali să intervină în eliminarea lor. O parte din acești compuși sunt nefrotici, iar gradul de expunere tubulară poate explica predispoziția pacienților icterici pentru dezvoltarea IRA de diverse cauze.

3. Prostaglandinele

Rinichiul este implicat în clearance-ul local și sistemic al PG. Prostaglandinele sunt produse abundant în celulele interstițiale medulare, celulele tubilor colectori și vasele de sânge. Prostaglandinele circulante sunt legate strâns de proteine și, pentru a intra în spațiul tubular, trebuie să sufere **secreție tubulară**.

Transportul PG se face printr-un mecanism secretor similar cu cel al PAH. În veziculele membranei bazolaterale transportul PG este stimulat de diferența gradientelor de

H^+ (eflux $H^+ >$ influx H^+) și nu de gradientul de sodiu (Na^+ eflux $>$ Na^+ influx). Aceste procese de transport contribuie la clearance-ul sistemic al PG și facilitează recapturarea PG medulare vitale pentru receptori luminali cu sensibilitate de specie localizați pe ramul gros ascendent, aparatul juxtaglomerular și sistemul de ducte colectoare.

4. Substanțele metabolice

Tubulii renali transportă produși intermediari de metabolism proteic, lipidic, glucidic, precum și aminoacizi anionici sau cationici. Transportul în celulele membranei bazolaterale a tubilor renali este responsabil pentru intrarea în celulă a acestor substanțe. Acest transport „de curățire” generează substrat energetic vital pentru metabolismul tubilor proximali. Anionii organici endogeni care sunt încă utili pentru organism sunt reabsorbiți.

5. Substanțe uremice

Reducerea masei nefronice crește secreția de anioni organici per nefron. Acest răspuns secretor adaptativ este temperat în insuficiența renală avansată datorită competiției de transport între anionii organici acumulați, în special cei din clasa hipuratului. Astfel se poate explica efectul uremiei de atenuare a transportului tubular al diureticelor de ansă de tip furosemid. Acești anioni organici acumulați diminuează eficiența operațională a PAH ca măsură a fluxului plasmatic renal. Transportul cationilor organici este puțin modificat în această situație.

În azotemie, **fixarea de proteine** a anionilor organici diminuează, în special pentru droguri acide ca fenitoina și furosemidul. Acest fenomen crește fracțiunea nelegată a drogului, crescând astfel expunerea tisulară. Hemodializa îndepărtează o parte din anionii organici cunoscuți a influența fixarea de proteine, iar în postdializă se produce o creștere în fixarea de proteine. Acesta este cazul fenitoină, pentru care alterările inițiate de dializă în fixarea de proteine pot contribui la o creștere a frecvenței convulsiilor la pacienții la care s-au administrat doze terapeutice.

C. FACTORI CARE MODIFICĂ EXCREȚIA URINARĂ A ANIONILOR ORGANICI

1. Volumul fluidului extracelular

Hipovolemia scade secreția anionilor organici, hipervolemia le crește secreția.

2. pH-ul urinar

Membranele celulare sunt mult mai permeabile pentru speciile nedisociate neutre ale acizilor și bazelor organice decât pentru anionii sau cationii conjugați. Rata fluxului și dependența de pH a excreției compușilor se datorează difuziunii pasive dependente de concentrație a nucleului neionizat a unui acid liposolubil anorganic dat; forma ionizată este puțin permeantă. În sânge și urina alcalină, mai mult de 99% din moleculele de PAH (pK_a 3,8) sunt ionizate, în timp ce în urina acidifiată maximal (pH 4,5) sunt ionizate doar 85%.

Reabsorbția PAH din urină crește în urina acidifiată maximal, reflectând absorbția neionică. pK_a nu este singurul determinant al transportului pasiv, **coeficientul de partiție** al moleculei jucând un rol de importanță egală în clearance-ul unui compus. Dacă acizii și bazele nedisociate nu se dizolvă în membranele lipidice, atunci nici un nivel al acidifierii urinei sau al alcalinizării sale nu poate crește reabsorbția. Aceasta este situația acidului uric: în ciuda unui pK_a (5,7) favorabil pentru nedisocierea extensivă în urină, acidul nedisociat este atât de insolubil în lipide încât alcalinizarea intensă a urinei are o influență minimă asupra excreției acidului uric. Excreția globală renală a acizilor și bazelor organice liposolubile depinde de două caracteristici fizicochimice ale moleculelor respective: pK_a și solubilitatea în lipide a formei lor nedisociate.

3. Fixarea de proteine

Numeroase substanțe anionice sunt fixate de proteine, în special de albumină. **Gradul de legare** depinde de concentrația anionului și a proteinelor și de afinitatea constantă a anionului pentru proteină. Filtrarea este virtual abolită dacă există o fixare extensivă de proteine; afinitatea crescută pentru fixare nu micșorează predictibil rata de secreție tubulară. Deoarece numai anionii liberi pot fi transportați, imediat ce anionul liber dispare din plasmă este înlocuit cu un anion dislocat de pe complexul anion-proteină, care

acum devine utilizabil pentru secreție. Astfel secreția se poate produce, dar concentrația plasmatică este menținută constantă.

Secreția unui anion organic este proporțională cu cantitatea prezentată mecanismului de transport până când acest mecanism este saturat. Crescând concentrația liberă a acestei substanțe, cum se întâmplă în modificarea fixării de proteine, ar trebui să crească clearance-ul său.

O altă consecință a alterării legării de proteine este o modificare în **volumul de distribuție a anionului**. Substanțele cu grad înalt de fixare proteică rămân intravascular, dezvoltând astfel un volum mic de distribuție. Această localizare intravasculară determină o încărcătură mare pentru extracția de către transportorii hepatici sau renali.

Pe măsură ce fixarea de proteine diminuează pentru substanțe cu fixare mare, ca furosemidul, se produce un **efect aparent paradoxal de scădere a excreției renale**. Efectul farmacologic extrarenal al compusului, care este legat de concentrația liberă a drogului, va fi mai mare în hipoalbuminemie și va dura mai mult datorită excreției întârziate. Semnificația clinică a acestui fapt este greu de prevăzut deoarece clearance-ul extrarenal al compusului poate crește în fața unei excreții renale reduse, cu efect compensator.

4. Rata fluxului urinar

Rata fluxului urinar influențează puternic excreția renală a substanțelor care suferă absorbție pasivă. Pe măsură ce rata fluxului urinar diminuează, concentrația solviților crește în tandem cu timpul de contact tubular, generând condiții favorabile pentru reabsorbție crescută; inversul este valabil pentru o rată crescută a fluxului urinar. Deoarece lipidele sunt principalii constituenți membranari, una din determinantele majore ale ratei de reabsorbție este **solubilitatea în lipide** sau **coeficientul de partiție** a compusului respectiv. Clearance-ul pentru barbiturice variază direct cu rata fluxului urinar fiindcă permeabilitatea acestor substanțe este apreciabilă. Excreția salicilatului crește la un pH urinar constant alcalin - dacă rata fluxului urinar crește.

5. Electroliții plasmatici

Compoziția în electroliți a lichidului extracelular influențează transportul renal al anionilor organici. Modificări în concentrația extracelulară a Na^+ sau K^+ pot influența transportul PAH. **Acidoza severă** scade, iar **alcaloza** crește rata de excreție a anionilor organici.

6. Hormonii

a. Hipofizectomia scade transportul maximal al PAH in vivo și in vitro, probabil legat de atrofia tubulară secundară nivelului scăzut de hormon de creștere sau de TSH.

b. Hormonii adrenocorticali nu influențează direct transportul anionilor organici, dar influențează transportorii prin inducerea de modificări în volumul lichidului extracelular.

c. PTH stimulează transportul PAH în suspensii de corticală renală.

7. Efectul natriuretic al anionilor organici

Anionii organici puțin reabsorbiți, ca PAH, infuzați în cantități mari în timpul măsurătorilor pentru TmPAH , forțează excreția cationilor; se produc: **o creștere a ratei de excreție a Na^+ și a apei** ca rezultat al reabsorbției limitate a PAH și **o excreție crescută a K^+** datorată hiperpolarizării nefronului distal. Administrarea de antibiotice puțin reabsorbabile (carbenicilina și ticarcilina) produce hipokaliemie ca răspuns la o încărcătură excesivă de substanțe cu sarcină negativă.

În postul prelungit și cetoacidoza diabetică, acizii organici produși endogen determină excreția cationilor și a apei.

D. TRANSPORTUL URAȚILOR

Acidul uric reprezintă o problemă specială la om datorită solubilității sale limitate și a absenței uricazei pentru a oxida acidul uric la allantoină, un compus mult mai solubil.

1. Proprietățile acidului uric

Acidul uric este o trioxipurină compusă dintr-o substructură (nucleu) pirimidinică și imidazolică. Oxigenul este situat în pozițiile 2, 6 și 8 ale inelului purinic. Acidul uric este

un acid slab în principal datorită ionizării atomului de hidrogen din poziția 8 a inelului imidazolic (pK_a 5,75). Hidrogenul din poziția 3 a inelului pirimidinic (pK_a 10,3) rămâne nedisociat la valorile de pH ale lichidelor intra și extracelulare la om. Forma ionizată a acidului uric, **uratul monosodic**, este forma predominantă la pH 7,4 și reprezintă 98% din acidul uric în plasmă, lichid extracelular și lichid sinovial. Mai puțin de 5% din acidul uric este legat de proteinele plasmatică.

În plasmă, saturația cu urat monosodic survine la concentrații care depășesc 6,8 mg/dl la 37°C. Acidul uric este mai solubil în urină decât în apă datorită prezenței în urină și a altor compuși ca ureea, proteinele și mucopolizaharidele. pH-ul urinar afectează atât proporția de acid uric existent sub formă de urat, cât și solubilitatea sa. La un pH de 5, urina este saturată la concentrații de acid uric cuprinse între 6-15 mg/dl, în timp ce la pH 7, saturația este atinsă doar la concentrații apropiate de 200 mg/dl.

2. Generarea acidului uric

Acidul uric este produsul final de metabolism al purinelor la om. Cantitatea de acid uric și concentrația sa în fluidele organismului sunt determinate de balanța dintre ratele producției și excreției. La adultul normal, pool-ul de acid uric este estimat a fi 1,2 g, cu o rată a turnover-ului de aproximativ 0,7 g/zi, ceea ce indică un depozit rapid reînnoit. Aproximativ 2/3 din turnover-ul zilnic al acidului uric este eliminat prin excreția urinară, iar 1/3 este secretat în intestin prin secrețiile biliare, gastrice și intestinale; în intestin, acidul uric este degradat de bacteriile colonice, proces denumit **uricoliză**.

Acidul uric poate fi produs din conversia metabolică a purinelor exogene (alimentare) și endogene. Purinele alimentare reprezintă o sursă importantă de acid uric. 50% din purinele ARN și 25% din purinele ADN ingerate sunt absorbite și excretate în urină ca acid uric. O dietă bogată în purine se va reflecta în nivelul plasmatic și urinar al acidului uric. Purinele endogene sunt sursa majoră de acid uric, producția acestuia crescând proporțional cu biosinteza purinelor și căile de reutilizare. Metabolismul purinelor și producția de acid uric implică trei procese: biosinteză, reutilizare și degradare. Acidul uric se formează predominant în țesutul hepatic.

3. Transportul renal al uratului

Rata excreției de urat este direct dependentă de concentrația plasmatică a uratului.

a. **Filtrarea** - uratul este filtrat liber.

b. **Reabsorbția** - uratul este reabsorbit în proporție mare, excreția fracționată a uratului fiind la om în medie de 7-12%. Procesul are loc înainte de tubul contort distal, probabil în **porțiunea inițială a tubului contort proximal**. Mărirea precisă a procesului de reabsorbție nu este cunoscută. Uratul filtrat este reabsorbit în proporție de 98-100%; cea mai mare parte din uratul urinar provine din secreția tubulară. Datele cantitative se bazează pe experimentele cu pirazinamidă. Metabolitul activ al pirazinamidei este acidul pirazinoic, care inhibă secreția uratului, dar poate crește și reabsorbția netă a uratului, cel puțin la concentrații plasmatică reduse. Administrarea de pirazinamidă reduce excreția de acid uric, cu creșterea concentrației plasmatică a uratului. Probenecidul inhibă reabsorbția uratului și produce uricozurie; la om poate inhiba și secreția de acid uric.

c. **Secreția**: majoritatea uratului urinar provine din secreție.

d. **Reabsorbția postsecretorie** - 40-50% din cantitatea filtrată, secretată în tubul proximal și posibil și în segmente mai distale, este apoi reabsorbită.

4. Mecanismele de transport transcelular al uratului

Reabsorbția se face printr-un proces activ de schimb de anioni localizat pe membrana luminală. Transportorul mediază intrarea uratului în celulă la schimb cu un număr de anioni, incluzând HCO_3^- , OH^- , Cl^- , lactat, hipurat, dicarboxilat, ion pirazinoat care se mișcă conform gradientului lor electrochimic în lumenul tubular. Gradientele adecvate pentru acest proces sunt stabilite indirect prin energia chimică stocată în gradientul de Na^+ , prin schimbătorul luminal Na^+/H^+ sau Na^+ /anion de-a lungul membranei luminale sau bazolaterale.

Secreția tubulară proximală este dependentă de concentrația de urat în mediul peritubular. Există un proces de transport saturabil; există cărauși diferiți pentru urat și PAH. După ce intră în celulă cu acești cărauși, uratul trece în lumen cu un transportor care operează prin cotransportul cu cationi și anioni. Interacțiunile dintre urat și alți anioni pe schimbătorii localizați la nivelul membranelor bazolaterale și luminale sunt complexe și pot explica efectele **paradoxe** ale agenților de a scădea excreția uraturii la doze joase și de a crește excreția la doze mari.

5. Factori care afectează manevrarea renală a uraturii

a. Volumul fluidului extracelular

Volumul LEC sau volumul arterial circulant efectiv au o influență majoră pe transportul renal al uraturii. Excreția acidului uric este crescută de expansiunea LEC și invers. Aceste efecte sunt rezultatul acțiunii LEC pe fluxul de reabsorbție al uraturii: reabsorbția crește cu contracția volemică și scade cu expansiunea volumului LEC. O excreție fracționată mai mică de 7% sugerează contracția LEC, iar o excreție > 12% este datorată hipervolemiei.

b. Rata fluxului urinar are un efect minim asupra secreției.

c. pH-ul urinar

Afectează solubilitatea acidului uric; când pH-ul scade, crește proporția de acid uric neionizat, care este slab solubil. În urina alcalină, compusul disociază într-o formă mai solubilă (urat).

d. Creșterea încărcăturii de urat

Excreția uraturii crește proporțional cu concentrația plasmatică și încărcătura de urat.

e. Hormonii

(1) **Angiotensina și norepinefrina** produc o reducere marcată a clearance-ului uraturii, reducerea paralelă cu efectul pe fluxul renal sanguin. Reducerea excreției de urat nu se face prin modificări ale ratei de filtrare glomerulară sau prin modificări de clearance osmolar, ci prin flux reabsorbtiv crescut în tubul proximal determinat de acești hormoni.

(2) **Estrogenii** sunt cauza discrepanței dintre valorile acidului uric sanguin între cele două sexe: la bărbații tratați cu estrogeni se produce hiperuricemie.

(3) **Glucocorticoizii, mineralocorticoizii și PTH** nu au efect direct pe metabolismul uraturii, cu excepția posibilelor modificări volemeice pe care le pot induce.

f. Echilibrul acidobazic și metabolizii endogeni- descris la EAB

(1) O scădere a excreției de acid uric se observă în **acidoză respiratorie severă, cetoacidoză diabetică, alcaloza metabolică** prin modificări simultane ale volumului extracelular sau ale altor metabolizii care afectează reabsorbția sau secreția acidului uric. Lactatul și β -hidroxibutiratul reduc excreția renală de urat prin inhibiția fluxului secretor; nivelele plasmatice ridicate ale acestor anioni la pacienții cu cetoacidoză diabetică pot explica retenția de acid uric printr-un efect independent de acidemie. Efortul reduce excreția de acid uric prin creșterea lactacidemiei.

(2) **Hiperlactacidemia** de orice cauză, inclusiv abuzul de etanol, cetonuria cu lanțuri ramificate (alcaptonuria), pierderea marcată în greutate la obezi, stress-ul termic, intoleranța ereditară la fructoză pot fi asociate cu scăderea excreției de acid uric.

(3) Câțiva metabolizii endogeni cresc excreția acidului uric, incluzând **glucoza** (hiperglicemia) și **glicina**.

g. Agenți farmacologici: hiperuricemici și hipouricemici. Hiperuricemia se poate produce prin creșterea reabsorbției sau prin scăderea secreției de urat; creșterea secreției sau scăderea reabsorbției determină hipouricemie.

(1) **Medicamente care scad excreția renală de urați și produc hiperuricemie**

● Substanțe care inhibă secreția

- salicilații (la concentrații mici, 5-10 mg/dl);
- pirazinamida;
- acidul nicotinic;

- etambutol;
- etanol (prin producția de lactat);
- anumite diuretice „secretate” - furosemidul.

● **Substanțe care stimulează reabsorbția**

- cele mai multe diuretice (indirect, prin volum LEC diminuat);

- tiazidicele;
- clortalidona;
- furosemidul;
- acidul etacrinic;
- acetazolamida;
- triamteren;
- amiloridul;
- organomercuriale;
- manitol (și alte diuretice osmotice);
- intoxicația cronică cu plumb;
- intoxicația cronică cu beriliu;

(2) **Substanțe care cresc excreția renală de urați și produc hipouricemie.**

● **Substanțe care stimulează secreția**

- glicina.

● **Substanțe care inhibă reabsorbția**

- probenecid;
- sulfpirazonă;
- salicilații (în concentrații > 15mg/dl ser);
- fenilbutazona;
- substanțele de contrast;
- glicerilguaiacolat;
- manitol;
- majoritatea diureticelor (acut înainte de contracția volumului LEC);
- diuretice noi (uricozurie persistentă în pofida contracției volumului fluidului extra celular);
- ticinafen - acidul ascorbic (doze > 4g);
- glicopirrolatul;
- clorprotixen.

(3) Pirazinamida, probenecidul, fenilbutazona și salicilații au efecte **paradoxe** asupra secreției de acid uric. La doze mici, acești agenți produc retenție de acid uric ca rezultat al inhibiției excreției de urați; la doze mari, acești agenți inhibă și reabsorbția și determină o excreție crescută.

(4) **Diureticele** au de asemenea efecte paradoxale. Administrarea pe termen scurt atât a tiazidicelor, cât și a diureticelor de ansă crește excreția de acid uric. Administrarea pe termen lung determină o diminuare a excreției și hiperuricemie datorită hipovolemiei. Hiperuricemia și reducerea excreției de acid uric sunt prevenite dacă pierderile de sare și apă determinate de diuretice sunt înlocuite. Diureticele transportate în urină intră în competiție cu secreția de urat și determină o scădere a excreției de acid uric.

(5) **Unii agenți de contrast** sunt uricozurici. Acest efect uricozuric ar putea contribui la dezvoltarea potențială a IRA indusă de substanțele de contrast.

E. TRANSPORTUL CATIONILOR ORGANICI

1. Generalități

Sunt **amine primare, secundare, terțiare sau săruri cuaternare de amoniu**. Conțin un atom de nitrogen și sunt **încărcate pozitiv la pH fiziologic**.

Secreția activă și absorbția specifică mediată a cationilor organici se produc la nivelul **tubului proximal**. Deși mecanismele specifice de transport sunt distincte, cationii organici sunt excretați după un model similar cu cel pentru anioni. Un număr de cationi organici

au rate de clearance renal extrem de ridicate și, când există în concentrație redusă, sunt aproape **complet** extrași din sânge în timpul primului pasaj prin rinichi; **clearance-ul lor aproximează fluxul plasmatic renal**.

Mecanismul secretor este saturabil și subiect de inhibiție competitivă. Cationii organici sunt reabsorbiți prin difuziune pasivă, neionică sau prin procese reabsorbtive specifice.

Clearance-ul pentru tetraetilamoniu (TEA) este identic cu cel pentru PAH, ceea ce indică o extracție aproape completă la prima trecere.

2. Localizare

Secreția cationilor organici este heterogenă de-a lungul tubului proximal; secreție organică minimală are loc și în **tubul distal**.

3. Mecanisme de transport tubular

Transportul se face prin **difuziune pasivă neionică**.

Excreția cationilor organici poate fi **creșcută** fie prin creșterea ratei fluxului urinar, fie prin acidifierea urinei, în timp ce alcalinizarea urinei **reduce** excreția cationilor. Este demonstrat **un transport tubular bidirecțional prin mecanism de căraș**. Reabsorbția tubulară netă a colinei se produce la concentrații endogene scăzute, iar secreția netă apare la infuzia experimentală. Alți cationi organici secretați în tubul proximal cresc excreția de colină prin blocarea fluxului reabsorbtiv.

Cationii organici sunt transportați de-a lungul epiteliului tubular proximal; cărași specifici există la nivelul membranei bazolaterale și lumenale a celulelor epiteliale tubulare. Intrarea cationilor organici în lumenul tubular este un proces consumator de energie. Este descris un mecanism în doi pași pentru secreția cationilor organici: substratul ajunge în celulă la nivelul membranei bazolaterale prin difuziune facilitată, pe baza diferenței de încărcare electrică transmembranară. Substratul există în celulă în compartimentul lumenal, la schimb pentru cationii organici lumenali. Ulterior apare o sechestrare intracelulară marcată pentru unii cationi organici.

a. Transportul de-a lungul membranelor celulare bazolaterale

Primul pas în secreția cationilor organici implică preluarea prin membranele celulare bazolaterale. Transportul bazolateral al cationilor organici este un **fenomen pasiv mediat prin cărași, dependent de potențialul electric transepitelial** și de temperatură. Este redus de: anoxie, administrarea de inhibitori ai metabolismului celular, încărcare celulară cu un cation asemănător sau prezența extracelulară a altor cationi organici. Transportul cationilor organici de-a lungul membranei bazolaterale în tubii proximali se produce printr-un proces de contraschimb, mecanism influențat în parte de diferența de potențial bazolateral predominant electronegativă.

b. Transportul de-a lungul membranei celulare apicale

Există un mecanism de căraș. Spre deosebire de membrana bazolaterală, preluarea cationilor la nivel apical este neutră.

Secreția luminală este mediată de un proces de schimb neutru între cationii organici și H^+ , generat de un gradient de H^+ dinspre lumen spre celulă sau de un gradient organic dinspre celulă spre lumen sau de ambele. Aceste gradiente pot fi furnizate de secreția H^+ prin intermediul schimbului Na^+/H^+ . Procesul se bazează pe gradientul electrochimic pentru Na^+ de-a lungul membranei celulare apicale și pe concentrația intracelulară de cationi organici atinsă de transportul prin membrana bazolaterală. Acest concept poate explica și efectul inhibitor al ouabinei pe secreția cationilor organici. Ca rezultat al inhibării Na^+/H^+ -ATP-azei de către ouabină, gradientul electrochimic pentru transportul Na^+ de-a lungul membranei apicale diminuează, generând și scăderea schimbului Na^+/H^+ .

c. Sechestrarea intracelulară a cationilor organici se produce prin mecanisme nemediate de membranele plasmactice.

d. Un model obișnuit de sistem de transport de cationi organici are pasul inițial de intrare mediat prin **difuziune facilitată** generată de potențialul membranar bazolateral. Mișcarea prin celulă implică difuziune citoplasmică și sechestrarea elementelor celulare. Ieșirea din

celulă se face prin intermediul unui sistem de **antiporter neutru cation organic/H⁺**. Necesarul de energie metabolică survine la două nivele: intrarea în celulă, dependentă de potențialul de membrană și ieșirea, cuplată cu Na⁺/K⁺-ATPaza prin schimbul Na⁺/H⁺.

4. Maturarea sistemului de transport al cationilor

Suferă un proces de maturare mai precoce decât cel al anionilor; lipsește fenomenul de inducție descris pentru aceștia. Expunerea experimentală la cationi nu accelerează dezvoltarea sistemului de transport.

5. Metabolismul renal al anionilor și cationilor organici

Cationi transportați tubular

Substanțe endogene

- acetilcolina
- colina
- creatinina
- dopamina
- epinefrina
- histamina
- 5-hidroxitriptamina
- N-metilnicotinamida(NMN)
- riboflavină
- serotonina
- tiamina

Xenobiotice

- amiloridul
- atropina
- cimetidina
- cisplatina
- dihidromorfina
- efedrina
- guanfacina
- isoproterenol
- levamisol
- meperidina
- mepiperfenidol
- morfina
- procainamida
- ranitidina
- chinina, chinidina
- TEA
- triamteren
- trimetoprim

Rinichiul este capabil de glucuronconjugare, sulfatare și conjugare cu glutatone; secreția reală a compușilor supuși acestor procese poate fi supraestimată. Oxidarea și reacțiile de conjugare transformă cationii în nuclee anionice, care urmează calea anionică de eliminare.

F. COMPUȘI TRANSPORTAȚI PE AMBELE CĂI (ANIONICE ȘI CATIONICE)

1. Unele substanțe sunt transportate pe ambele căi (exemplu - **creatinina**). O fracție semnificativă a creatininei tubulare totale derivă din secreția netă tubulară. Clearance-ul creatininei aproximează RFG, mai ales când aceasta este redusă cronic. Secreția creatininei la femei poate crește prin administrarea de testosteron.

Secreția creatininei este redusă de anionii organici (incluzând salicilații în doze mari și PAH), de chinină, cimetidină și trimetoprim. La pacienții care primesc aceste droguri clearance-ul creatininei va scădea paralel cu secreția tubulară, cu creșterea secundară a creatininei serice. Administrarea de cimetidină scade proporționalitatea dintre clearance-ul de creatinină și RFG reală.

2. În afară de creatinină, **cimetidina** este transportată atât pe calea anionică, cât și pe cea cationică; chinina poate aboli secreția de cimetidină, probenecid. Deși probenecidul reduce clearance-ul renal al cimetidinei, nivelele plasmatice de cimetidină nu se modifică datorită unei creșteri simultane a clearance-ului extrarenal al acesteia.

3. Implicații clinice ale competiției pentru secreția tubulară a cationilor și anionilor organici

Competiția poate determina scăderea eliminării urinare și creșterea plasmatică a nivelului unuia sau ambelor droguri. Acest fenomen a fost descris la administrarea antagoniștilor H₂ sau a trimetoprimului simultan cu procainamida. Probabilitatea afectării clinice semnificative este mai mare la vârstnici sau la pacienții cu funcție renală compromisă. Competiția cimetidinei sau a trimetoprimului pentru secreția de creatinină poate duce la

o creștere a concentrației creatininei plasmatice; la bolnavii care primesc aceste medicamente creatininemia nu mai indică disfuncționalitatea renală.

Diureticele anionice și cationice sunt legate într-o proporție mare de proteine și astfel ajung în lumen prin transportorii din tubii proximali. Administrarea probenecidului cu aceste diuretice întârzie secreția metolazonei și diminuează răspunsul natriuretic consecutiv în ciuda creșterii semnificative simultane a nivelelor plasmatice. Furosemidul se comportă de o manieră asemănătoare; odată intrat în spațiul luminal, produce un răspuns standard al natriurezei.

XII. TRANSPORTUL RENAL AL FOSFATULUI

A. GENERALITĂȚI

În condiții fiziologice normale există un echilibru al fosfatului: cantitatea de fosfat ingerată este egală cu excreția. Ingestia zilnică variază de la 800 la 1500 mg/zi, în funcție de ingestia unor alimente cu conținut ridicat de fosfat: produsele lactate, carnea, cerealele. Prin rinichi se elimină aproximativ 65% din cantitatea de fosfat ingerată, cantitatea restantă eliminându-se prin fecale. Cantitatea totală de fosfat din organism este de 500-800 g, 90% fiind conținută în schelet și 10% în țesuturile moi. Turnover-ul fosfatului este mult mai lent la nivelul oaselor comparativ cu țesuturile moi. **Fosfatemia à jeun** este 2,5-4,5 mg/dl: valori mai mari sunt normale postprandial și la copil.

B. TRANSPORTUL TUBULAR

20% este legat de proteine, iar restul de 80% este egal din punct de vedere al concentrației cu nivelul găsit în ultrafiltratul glomerular; 80% din fosfatul ultrafiltrat este reabsorbit tubular.

Reabsorbția se face asemănător glucozei: există o **capacitate maximă de transport** după care excesul de fosfat nu mai este reabsorbit, ajungând în urina finală. 3/4 din reabsorbție are loc la **nivelul TCP**, 1/4 în **pars recta a TCP** Ansa Henle și nefronul distal sunt impermeabile pentru fosfat. Reabsorbția este dependentă de Na, se face prin mecanism de căraș membranar la nivelul marginii în perie care limitează T_m al fosfatului cu aport de energie furnizat de Na^+/K^+ -ATPaza localizată la nivelul membranei bazolaterale a celulei. Gradientul transmembranar realizat de Na facilitează reabsorbția fosfatului, dar și a aminoacizilor și glucozei. Existența fosfatului sub 2 forme - monovalentă (acidă) și bivalentă (alcalină) face ca transportul fosfatului să fie corelat și cu modificările pH-ului sanguin.

C. REGLAREA EXCREȚIEI FOSFATULUI

1. Ingestia redusă de fosfat crește reabsorbția, ingestia crescută scade reabsorbția.

2. **Parathormonul** are rol esențial în reglarea reabsorbției P: administrarea de PTH scade, iar paratiroidectomia crește reabsorbția P. Nivelul calcemiei are rol **indirect**, prin feedback-ul de control al PTH și **direct** prin creșterea influxului intracelular de Ca (indusă de PTH), care inhibă formarea cAMP, deci efectul fosfaturic al PTH.

3. Creșterea fosfaturiei este indusă și de gluconeogeneză (stimulată de PTH, glucagon, calciu, cAMP, acidoza cronică, denutriție, corticosteroizi și inhibată de insulină, hormoni tiroidieni, STH, catecolamine).

4. Factorii care modifică natriureza vor modifica și fosfaturia: hipervolemia crește fosfaturia, hipovolemia scade fosfaturia.

5. **Diureticele** cresc fosfaturia - locul I=acetazolamida - prin efect predominant la nivelul TCP asupra Na.

XIII. TRANSPORTUL RENAL AL GLUCOZEI

Rinichiul este capabil să reabsoarbă aproape toată cantitatea de glucoză din lichidul tubular: mai puțin de 0,05% din glucoza ultrafiltrată este excretată în urină.

A. CONCEPTUL TRANSPORTULUI TUBULAR MAXIM (Tm)

Din cele 180 g glucoză filtrate în 24 ore, mai puțin de 180 mg vor fi excretate prin urină, cantitatea cea mai mare de glucoza fiind reabsorbită în prima treime a tubului contort proximal. Cheltuiala de energie este indirectă - are loc un **transport secundar activ**.

Capacitatea maximă de transport a glucozei este de 375 mg/minut/1,73m². TmG variază în funcție de transportul sodiului la nivelul tubului proximal și este direct proporțional cu filtratul glomerular, demonstrând existența unui echilibru tubulo-glomerular. TmG scade în condițiile administrării de soluții saline și este stimulată de scăderea volemiei.

Glicozuria poate apărea în toate condițiile care produc creșterea concentrației plasmatice a glucozei și saturează mecanismul de transport al hexozei.

Prin **pragul renal pentru glucoză** se înțelege valoarea limită a glicemiei care odată depășită este urmată de eliminarea glucozei prin urină datorită saturării tuturor căraușilor membranari. Pragul renal pentru glucoză este sub 300 mg/dl, glucoza apărând în urină la o glicemie de 180 mg/dl.

B. TRANSPORTUL INTRACELULAR AL GLUCOZEI, la nivelul tubului proximal, este mediat prin intermediul unui cărauș. Acest cărauș membranar are receptori de fixare atât pentru glucoză, cât și pentru sodiu. Translocația căraușului din poziția cu receptori spre lumen în poziția cu receptori spre interiorul celulei apare în mod predominant atunci când atât glucoza, cât și sodiul ocupă receptorii disponibili sau când receptorii pentru glucoză și sodiu sunt liberi. Astfel, concentrația crescută de glucoză și sodiu în lichidul tubular din porțiunea inițială a nefronului facilitează formarea unui complex sodiu-glucoză: cărauș și translocația complexului, astfel încât glucoza și sodiul legați să fie orientați spre interiorul celulei.

Energia necesară pentru transportul complexului cărauș-Na- glucoză este furnizată de gradientul electrochimic favorabil deplasării sodiului din lumen spre interiorul celulei. Ulterior sodiul părăsește receptorul datorită concentrației sale joase din citoplasma celulei tubulare. Pe măsură ce glucoza părăsește receptorul sau/și se acumulează în celulă, căraușul se orientează cu receptorii pentru glucoză și sodiu spre lumenul tubular. Glucoza reîntră în lichidul extracelular la nivelul membranei bazolaterale prin difuziune facilitată de un carauș care este dependent de sodiu și nu se găsește la nivelul membranei lumenale. Sodiul este pompat în afara celulei printr-un proces consumator de energie implicând N⁺/K⁺-ATP-aza. Acest proces menține gradientul necesar pentru transportul glucozei. Reabsorbția glucozei este dependentă de sodiu, dar nu este legată direct de un mecanism consumator de energie.

C. CARACTERISTICI ALE REABSORBȚIEI GLUCOZEI

1. Este aproape **completă** în prima jumătate a **tubului proximal**;
2. Este **izoosmotică**

În condiții normale, glucoza este responsabilă pentru 1/6 din reabsorbția lichidului tubular din primii 3 mm ai tubului proximal. În hiperglicemie, reabsorbția glucozei este responsabilă de 1/3 din întreaga cantitate de apă preluată de-a lungul tubului contort proximal;

3. Concentrația plasmatică a glucozei este identică cu cea a ultrafiltratului glomerular. Mecanismul de reabsorbție a glucozei este **saturat** când glicemia > 150-180 mg/dl.

D. ALTE GLUCIDE

Rinichiul are capacitatea de a reabsorbi și alte glucide, dar la un nivel mai redus comparativ cu glucoza și prin mecanisme independente: exemplu - reabsorbția maximă a fructozei reprezintă 10% din reabsorbția maximă a glucozei, dar fructozuria este neobișnuită

deoarece nivelul plasmatic al acestei hexoze rareori depășește 6 mg/dl. Rinichiul are o capacitate scăzută de reabsorbție a pentozelor (concentrație plasmatică totală este de 3 mg/dl) din ultrafiltratul glomerular. În pentozuria esențială există o anomalie a metabolismului L-xilozei care, în final, crește nivelul plasmatic al pentozelor, sporind și eliminarea lor urinară.

XIV. EXCRETIA RENALĂ A AMINOACIZILOR ȘI A OLIGOPEPTIDELOR

A. TRANSPORTUL TUBULAR

99% din cei 450 mmoli de aminoacizi filtrați glomerular/24 h sunt reabsorbiți prin mecanisme specifice la nivelul celulelor tubulare. Mici cantități de aminoacizi pot rezulta din degradarea endoluminală a peptidelor. În anumite condiții, aminoacizii pot fi și secretați (0,1-6% din cantitatea filtrată). Majoritatea cantității de aminoacizi ultrafiltrată se reabsoarbe în porțiunea inițială a **tubului proximal**. Porțiunile mai distale ale nefronului proximal, incluzând pars recta, pot fi implicate în reabsorbția aminoacizilor ultrafiltrați dacă reabsorbția proximală a aminoacizilor este redusă sau atunci când cantitatea de aminoacizi ultrafiltrată este crescută.

B. FORȚELE CARE DIRIGEAZĂ CAPTAREA AMINOACIZILOR DIN LUMEN sunt:

1. **Gradientul de sodiu** (contransport activ secundar aminoacid - Na^+) care este creat de Na^+/K^+ -ATP-aza din membrana peritubulară;
2. **Potențialul de membrană apical;**
3. **Concentrația luminală a aminoacizilor;**
4. **Gradientul de K^+** din citoplasmă spre lumen (numai pentru aminoacizii acizi);

C. MECANISM

Ieșirea pasivă peritubulară a aminoacizilor pare a fi mediată de un cărăuș. Izomerii L sunt preferați. D-aminoacizii migrează pasiv prin membrană cu un debit redus. Specificitatea moleculară a reabsorbției este înaltă. Există mai multe mecanisme pentru absorbția aminoacizilor: unul pentru aminoacizii bazici și mai multe pentru aminoacizii neutri.

D. OLIGOPEPTIDELE - angiotensina, glucagonul, glutatationul și derivații săi S - filtrează la nivelul glomerulului sunt **hidrolizate** de peptidazele din marginea în perie a celulei luminală. Producții de scindare sunt constituiți din aminoacizii liberi care sunt reabsorbiți prin mecanismul lor propriu de reabsorbție.

Dipeptidele - exemplu - L-prolina și carnozina - pot traversa intacte marginea în perie a celulelor tubulare proximale.

XV. EXCREȚIA RENALĂ A PROTEINELOR

A. GENERALITĂȚI

Filtrul renal acționează ca o barieră pasivă împotriva pierderii prin urină a proteinelor cu o greutate mai mare de 70.000. Aceste proteine sunt reprezentate de albumină și imunoglobuline, care alcătuiesc majoritatea proteinelor plasmatică. În condiții normale, fracțiuni din aceste proteine sunt filtrate la nivelul glomerulului și reabsorbite de epiteliul tubular renal; concentrația proteinelor în urina definitivă este de **maximum 100 mg/24 ore**, cantitate ce nu poate fi identificată prin metodele obișnuite de laborator.

Rinichiul are un rol esențial în determinarea concentrației și turnover-ului proteinelor circulante cu dimensiuni mai mici decât albumina. Ele se deosebesc de proteinele cu greutate moleculară intermediară sau mare prin turnover-ul lor fracțional rapid. T albuminei și T globulinei sunt de zile-săptămâni; T proteinelor cu greutate moleculară mică este

de ore-minute. Explicația pentru această durată scurtă a T este dată de constatarea că aceste proteine sunt filtrate extensiv, absorbite de epiteliul tubular și eventual hidrolizate, în interiorul celulei tubulare, în aminoacizii constituenți. Din grupul proteinelor cu greutate moleculară mică fac parte toți hormonii protidici circulanți și peptidele (insulina, glucagonul, parathormonul, hormonul de creștere, angiotensina II) precum și un număr mare de proteine de secreție sau tisulare (enzime - lizozim, ribonucleaze; fragmente de imunoglobuline - proteina Bence-Jones; antigene membranare - β_2 -microglobulina, antigeni tisulari specifici).

B. TRANSPORTUL LA NIVEL RENAL

Proteinele se **filtrează** (în funcție de mărimea, forma și sarcina electrică a moleculei), se **absorb** la nivelul tubului prin pinocitoză și sunt **metabolizate** la nivelul celulelor tubulare.

I. Filtrarea proteinelor depinde de caracteristicile fizicochimice ale moleculelor proteice, de caracteristicile filtrului renal și ale hemodinamicii renale.

Concentrația albuminei în ultrafiltratul glomerular este de circa 30 mg/dl; zilnic prin glomeruli filtrează 32g albumină, cantitate ce este aproape complet reabsorbită la nivelul tubilor renali. Proteinele cu greutate moleculară mai mică decât a albuminei apar în cantități importante în filtratul glomerular. Filtrabilitatea proteinelor la nivel glomerular (apreciată prin coeficientul de selecție = „sieving”) depinde de mărimea și sarcina electrică a acestora. La proteinele cu mărime de 20 Å sau mai mică, sarcina electrică are o influență redusă asupra gradului de filtrabilitate; exemplu - insulina, β_2 -microglobulina, hormonul de creștere, lizozimul, PTH. Pe măsură ce mărimea moleculei crește atingând 30 Å, influența sarcinii electrice asupra gradului de filtrabilitate a moleculelor crește, sugerând că sarcina electrică exercită o influență mare asupra procesului de filtrare glomerulară atunci când mărimea moleculei care filtrează se apropie de dimensiunile porilor din membrana glomerulară.

Valorile coeficientului de selecție glomerulară pentru proteine
(după Seldin și Giebisch)

Proteina	Greutatea moleculară (daltoni)	Raza moleculei (Å)	Coeficient de selecție glomerulară
Citocromul C	12.400	15	0,9
Insulina	6.000	15	0,89
Beta2-microglobulina	11.600	16	0,94
Mioglobina	16.900	19	0,75
Lizozimul	14.600	19	0,75
PTH al șobolanului	20.000	20	0,6
PTH bovin	9.000	21	0,65
Peroxidază de hrean	40.000		
anionică		32	0,007
neutră		30	0,06
cationică		30	0,34
Proteina Bence-Jones (lanț ușor)	44.000	28	0,09
Albumina	66.000	36	0,0005

Filtrarea proteinelor cu greutate moleculară mai mică decât a albuminei este influențată și de gradul de legare a acestor proteine de proteinele cu greutate mai mare din plasmă. Hemoglobina liberă, mioglobina, citocromul C și hormonii tiroidieni, fiind legate în proporție mare de proteinele plasmei, filtrează într-o măsură mult mai mică sau chiar nu sunt filtrabile. Coeficientul de selecție glomerulară a acestor substanțe depinde de **mărimea moleculei** și nu de selecția lor moleculară. PTH (G = 9.500 daltoni) are un coeficient

de selecție glomerulară mult mai mic decât al lizozimului, care are greutatea moleculară de 14.000 daltoni sau al citocromului C (10.000 daltoni), deoarece molecula de PTH este asimetrică și rigidă, având raza Stokes-Einstein mult mai mare comparativ cu lizozimul și citocromul C. Proteinele ajung la nivelul celulelor tubulare în principal pe calea filtrării glomerulare; cantitatea de proteine filtrate este direct proporțională cu concentrația lor plasmatică și coeficientul de selecție glomerular. Coeficientul de selecție glomerulară al proteinelor cu greutate moleculară mică (< 6.000) este $> 0,5$. Cantitatea de proteine cu greutate moleculară mai mare (albumina) din ultrafiltrat, care au valori mici pentru coeficientul de selecție glomerulară, este aproape neglijabilă în comparație cu concentrația lor plasmatică. Rinichiul are un rol major în turnover-ul proteinelor circulante mici și al hormonilor proteici, pe când rolul său fiziologic în turnover-ul proteinelor cu dimensiuni mai mari este foarte mic sau lipsește.

2. Absorbția tubulară a proteinelor se face prin endocitoză. În cazul PTH, captarea tubulară nu apare prin simpla endocitoză, necesitând legarea prealabilă a proteinelor filtrate de suprafața celulei tubulare înaintea scindării lor în interiorul celulei tubulare renale. Acest fenomen poartă denumirea de **endocitoză absorbțivă** și explică de ce macromoleculele artificiale de inulină și dextran nu sunt absorbite în cantități importante de epitelul tubular.

a. Absorbția tubulară a proteinelor cu greutate mai mică decât albumina

Lizozimul și citocromul C, proteine cationice, au aceeași mărime și sarcină electrică a moleculei; studiul lor a permis descrierea caracteristicilor globale ale cineticii absorbției tubulare a proteinelor cu greutate moleculară mai mică de 60.000:

(1) Absorbția tubulară a acestor substanțe este un **proces saturabil**; capacitatea maximă de absorbție a lizozimului este aproximativ de două ori mai mare decât cantitatea de substanță filtrată. O înaltă capacitate de absorbție a fost găsită și pentru insulină, β_2 -microglobulină, PTH și hormonul de creștere;

(2) **Afinitatea pentru captarea** lizozimului și citocromului C este relativ joasă; excreția urinară a acestor două proteine crește mult înainte ca T_m să fie atins;

(3) **Captarea fracționată** a lizozimului și citocromului C este aproape constantă (aproximativ 50% și respectiv, 70% din cantitatea filtrată);

(4) **Filtrarea renală** a lizozimului și citocromului C este cvasiidentică, dar parametrii cinetici ai absorbției tubulare diferă marcat și sugerează fenomenul de **absorbție tubulară selectivă** a proteinelor, fenomen ce nu exclude competiția pentru procesul de absorbție a proteinelor.

Anoxia, inhibitorii metabolici și/sau citochalasină B inhibă procesul endocitozic de captare a proteinelor. Procesul de la nivelul celulelor renale este direct sau indirect, dependent de energia celulară. Reabsorbția tubulară a proteinelor este afectată și de intoxicațiile cu metale grele. Aminoacizii cationici scad absorbția tubulară a unor proteine, în special a β_2 -microglobulinei.

b. Absorbția tubulară a albuminei se face asemănător proteinelor cu greutate moleculară mai mică, dar T_m al albuminei este foarte strâns legat de cantitatea normală de albumină filtrată. Sub nivelul de saturație, absorbția este de numai 10-15% din cantitatea filtrată pe milimetru de tub pentru o largă variație a cantității filtrate, în comparație cu 50% din cantitatea filtrată pe milimetrul de tub pentru hormonul de creștere. Aceasta explică de ce creșteri foarte mici ale cantității de albumină filtrată duc la o creștere importantă a albuminuriei.

c. Cinetica, competiția și inhibiția absorbției tubulare a proteinelor sunt dependente de cel puțin trei modele de selectivitate:

(1) **Selectivitatea de legare** - este determinată de afinitatea moleculelor pentru situs-ul anionic din peretele tubular.

(2) **Selectivitatea de acces** - este guvernată de raportul dintre sarcina electrică și geometria particulară a peretelui luminal al tubului în zona de acces la locul de endocitoză aflat la baza microvililor și caracterele proteinelor filtrate, care au dimensiuni, formă și sarcină diferite.

(3) **Selectivitatea pentru locul de absorbție** - este determinată de absorbția preferențială sau exclusivă a unor proteine - β_2 -microglobulina - în porțiunea inițială a tubului proximal.

Sediul renal al acumulării proteinelor se află în TCP, mai ales în pars recta. Proteinele se concentrează în interiorul veziculelor marginii în perie luminale a celulelor tubulare (vezicule numite **fagozomi** sau **endozomi**), vezicule care ajung la lizozomii cu hidrolaze care catabolizează proteinele până la aminoacizi în decurs de ore-zile. Transportul trans-celular - ca în intestin - nu este dovedit. Alcalinizarea pH-ului lizozomal - normal acid - inhibă catabolismul proteinelor absorbite. Aminoacizii rezultați trec în circulație pe calea membranei celulare peritubulare. Peptidele mici lineare - bradikina, angiotensina - pot fi hidrolizate la suprafața membranei luminale de proteazele prezente aici; unii hormoni proteici pentru care există receptori renali pot fi hidrolizați în aceeași manieră. Fragmente din acești hormoni pot trece în circulație și catabolizate la o nouă filtrare glomerulară.

XVI. UREEA ȘI RINICHIUL

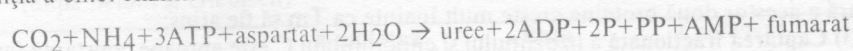
A. SINTEZA UREEI

Aminoacizii în exces sunt metabolizați; grupările lor amino sunt eliminate. Azotul este convertit în uree și excretat renal. Sinteza ureei are loc în ficat; o cantitate redusă de uree este distrusă la nivelul tractului digestiv prin acțiunea ureazei bacteriene, dar amoniul care rezultă este reabsorbit și refolosit pentru sinteza ureei.

1. Ciclul ornitinei (ciclul ureei)

Trei aminoacizi sunt implicați în procesul de sinteză a ureei: ornitina, citrulina și arginina.

Ornitina este transportor al azotului și carbonului pentru a forma ureea într-un ciclu consumator de energie care are loc predominant în mitocondriile hepatocitului, cu intervenția a cinci enzime:



P = fosfor anorganic

PP = pirofosfat

a. Ornitina este precursorul unor poliamine - putresceina, spermina, spermidina - cu rol în diviziunea celulară.

b. Citrulina are doar rol de a transporta azotul de la intestin la rinichi, unde sintetizează arginina.

c. Arginina, pe lângă rolul în sinteza ureei, este folosită pentru sinteza proteică și este precursor al creatininei musculare și al unui puternic mediator vasodilatator (oxidul nitric). Ficatul sintetizează mari cantități de arginină, dar aceasta nu ajunge în sânge datorită acțiunii arginazei hepatice. Cantități mici de arginină periferică rezultă din sinteza la nivelul tubului proximal al nefronului.

d. Sinteza ureei este dependentă de:

- modificări ale aportului proteic;
- traumatisme;
- influența unor hormoni: cortizol, glucagon, hormoni tiroidieni, STH.

Primul pas al sintezei ureei îl constituie prezența argininei și a glucagonului; insulina are efect invers glucagonului asupra hepatocitului. Sinteza de uree după ingestia de proteine va fi dependentă de raportul insulină/glucagon. Arginina este hidrolizată în ornitină și uree prin acțiunea arginazei hepatice. Aportul crescut de arginină va crește sinteza de uree atât prin transformarea sa în ornitină, cât și prin stimularea primului pas enzimatic al ciclului ureei. Perfuziile de arginină - pentru a crește cantitatea de oxid nitric - cresc sinteza de uree.

Creșterea concentrației de citrulină este un indicator al formării oxidului de azot. După aceste perfuzii se observă o accentuare a setei, secundară scăderii eliberării de vasopresină, a concentrației urinare crescute, creșterii oxidului de azot, influențelor hormonale.

2. Ureea mai este produsă - în cantități mici - pornind de la arginină, în **tubul proximal**. Citrulina sintetizată de eritrocite nu poate fi folosită hepatic; ajunsă la nivel renal ea poate fi convertită în arginină și folosită pentru sinteza unei mici cantități de uree.

3. Producția intrarenală de arginină și uree

În rinichi se găsesc doar ultimele trei enzime ale sintezei ureice: argininosuccinatliaza, argininosintetaza, arginaza. Sinteza arginei din citrulină se face la nivelul **tubului proximal**; o parte este transferată în marea circulație și doar o cantitate redusă e folosită local pentru a produce, sub acțiunea **arginazei**, ornitină, uree, compuși guanidinici - acidul guanidinacetic (precursor al creatininei) și oxidul de azot. **Concentrația locală de citrulină** este elementul de control al sintezei argininei; creșterea concentrației de citrulină în IRC contribuie la creșterea sintezei de arginină, în condițiile unui număr redus de nefroni.

Producerea de uree și ornitină la nivel tubular ar avea rol în mecanismul de concentrare a urinei, dar cantitatea de uree produsă renal este $< 1\%$ din ureea excretată. Ornitina - rezultată prin hidroliza argininei - este precursor al poliaminelor cu rol protector al tubului proximal prin neutralizarea anionilor, cu menținerea integrității celulare. Toxicitatea lizinei se explică prin faptul că are același transportor cu arginina, ceea ce ar scădea producția poliaminelor protectoare: toxicitatea gentamicinei se datorește inhibării ornitindecarboxilazei.

B. EXCREȚIA DE UREE

Ureea ($G = 60$) este solubilă și ușor difuzibilă prin toate membranele biologice; orice dezechilibru care ar surveni în spațiile intracelular și extracelular dispare în câteva minute.

Transportorul ureei de la nivelul ductului colector este implicat în reciclarea intrarenală a ureei, contribuind la procesul de concentrare a urinei; este un transportor cAMP-dependent, controlat hormonal. Excreția urinară de uree este direct dependentă de aportul proteic; eliminarea zilnică este de 600 mmol uree (9-18 g azot; 20-40 g uree), 25-50 mmol amoniu (0,35-0,70 g azot) și 8-16 mmol creatinină.

Cantitatea de amoniu excretată este crescută în **acidoză** și scăzută în **alcaloză**.

Cantități mici de uree sunt eliminate prin transpirație și fecale.

Distrugerile tisulare masive, arsurile, administrarea de glucocorticoizi cresc sinteza de uree și eliminarea ei urinară; același efect îl au perfuziile cu aminoacizi.

Postprandial extracția urinară de uree crește prin:

- creșterea nivelului sanguin al ureei;
- creșterea ratei de filtrare glomerulară;
- reducerea reabsorbției tubulare a ureei.

Rol esențial în acest proces are **glucagonul**. Fluxul urinar mare crește eliminarea de uree prin efectul de „washing out” al ureei acumulate în medulară și prin diminuarea reabsorbției ureei care traversează rapid tubii.

C. CONCENTRAREA UREEI DE-A LUNGUL NEFRONULUI

Ureea în plasmă și ultrafiltratul glomerular - 4-10 mmol/l - suferă concentrare progresivă pe măsură ce coboară în tubi, până la 40-400 mmol/l; rinichiul va forma o urină bogată în uree dintr-o plasmă săracă în uree. Reabsorbția ureei atrage 70% din apa reabsorbită în rinichi. Raportul normal între ureea urinară și ceilalți solviți urinari este 0,2-0,6; o mai mare proporție de uree induce diureză osmotică. Concentrarea ureei se face pasiv, cu consum de energie pentru co-transportul celorlalți solviți (în special pentru reabsorbția NaCl). Reabsorbția vasopresin-dependentă a apei va concentra în plus ureea urinară; Na, K, H sunt concentrați urinar prin secreție activă cu ajutorul unor ATP-aze specifice (Na fiind concentrat și prin procesul de ultrafiltrare contracurent).

Mecanismul de concentrare a ureei este indirect:

- energie osmotică secundară reabsorbției Na;

- absorbția apei prin vasopresină;
- permeabilitate tubulară pentru uree.

Modificări de concentrație se produc și la nivelul **tractului urinar**, unde încearcă să se crească eliminarea de Na la schimb cu ureea care ar fi reabsorbită, mai ales în condițiile unui flux urinar scăzut.

D. ACUMULAREA VASOPRESIN-DEPENDENTĂ A UREEI ÎN MEDULARĂ

1. Acțiunea vasopresinei pe TCD și tubii colectori concentrează toți solviții urinari; chiar în absența vasopresinei urina are o concentrație a ureei de 15 ori mai mare ca în sânge (concentrații mai mici nu apar decât în necroza tubulară acută sau în diureza osmotică după administrare de manitol).

2. Diureticele de ansă afectează formarea gradientului de Na prin întreruperea procesului de multiplicare prin contracurent, lezând și procesele de reciclare a ureei și de acumulare a acesteia în medulară.

3. Peptidul natriuretic atrial (factor natriuretic atrial FNA)

- crește excreția de sodiu, deci concentrația de sodiu din urină;
- scade permeabilitatea tubulară la uree, care nu mai poate trece din tubi în medulară;

aceste acțiuni ale FNA echilibrează concentrația Na între lumen și interstițiu. După administrarea FNA excreția de uree crește, deoarece creșterea fluxului urinar compensează scăderea concentrației ureei urinare.

E. RECICLAREA INTRARENALĂ A UREEI

Ureea nu se multiplică prin contracurent; concentrația sa crescută se datorește acțiunii vasopresinei pe TC și energiei osmotice derivate din reabsorbția activă a Na.

Reciclarea intrarenală a ureei are rol important în **limitarea nevoilor de apă ale organismului**.

Efectele nefavorabile ale acestei reciclări: diminuează eficiența excreției de uree; o cantitate crescută de uree ajunge în TCD.

F. COMPARTIMENTAREA INTRARENALĂ A UREEI - se datorește aportului sanguin renal diferit corticală/medulară.

G. EXCREȚIA FRAȚIONATĂ A UREEI

Locurile de reabsorbție ale ureei sunt **TCP** și **ductul colector**. 50% din ureea filtrată glomerular este reabsorbită în TCP; o diureză osmotică va reduce această reabsorbție atât la nivel TCP, cât și distal; fluxul rapid împiedică acțiunea vasopresinei și scurtează timpul necesar reabsorbției ureei.

Cl_{uree} scade sau crește cu 20-30% paralel cu rata fluxului urinar. De la un flux de 2 ml/minut, Cl_{uree} nu mai e modificat de reabsorbția distală. În același timp excreția de uree e crescută sau scăzută după nevoile de economisire a apei de către organism. În intervenția asupra ureei urinare - pe lângă economisirea apei - mai au rol hormonii (cortizol, glucagon, renină - angiotensină) și aportul exogen.

H. SECREȚIA DE UREE

- este o secreție activă;
- fracțiunea reabsorbită la nivelul TCP corespunde ca mărime celei reabsorbite la nivelul întregului rinichi - există o reabsorbție la nivelul nefronului distal care compensează secreția ce are loc după TCP

1. Dovezi ale existenței secreției de uree

● Excreția fracționată a ureei (FE_{uree}):

- 50% din ureea filtrată e reabsorbită în TCP ai nefronilor superficiali și îndepărtată de fluxul sanguin cortical;

$$FE_{uree} = Cl_{uree} \text{ ca procent din } Cl_{creatinină}$$

FE_{uree} depășește frecvent 50% în situații în care diureza crește:

- diureză salină;
- IRC poliurică;
- administrare de glucagon, prostaglandine, glucocorticoizi.

După regim hiperproteic și exces sodat, $FE_{uree} > 100\%$.

● **Influențe farmacologice asupra FE_{uree}** - în IRC administrarea de pirazinoilguanid-
ină modifică FE_{uree} prin scăderea secreției de uree la nivel tubular (TCP porțiune dis-
tală).

2. Sediul probabil al secreției de uree - segmentul terminal al pars recta a TCP situați
în zona externă a medulei externe.

a. „Calități“ ale TCP:

- permeabilitate crescută pentru uree a epiteliului;
- gradient de concentrație transepitelial favorabil;
- dispoziție în contracurent.

b. Argumente:

- existența unui căraș pentru uree la nivelul marginii în perie a TCP;
- concentrațiile mari de uree la nivelul vasa recta și pars recta;
- vascularizația predominant venoasă a pars recta din zona externă a medulei externe
oferă o zonă importantă de contact între vase și tubi, cu schimburi eficiente.

Hematiile au un transportor pentru uree - HUT 11. Difuziunea ureei la nivelul endo-
teliului vaselor recta descendente și a membranei hematiilor este inferioară difuziunii apei
- circuitul apei a nivelului vaselor ascendente și descendente duce la creșterea concentrației
ureei în hematii, pe măsura coborârii lor la nivelul medulei. Ureea acumulată intracelu-
lar va fi eliberată în cursul ascensiunii hematiilor prin vasa recta venoase. Pacienții cu dre-
panocitoză au FE_{uree} crescut și secreția de urat crescută datorită timpului mai îndelungat
pe care îl petrec hematiile la nivelul medulei externe; schimburile se produc în con-
tracurent.

I. CIRCUITUL RENAL AL UREEI

1. Este un sistem cu patru componente:

- filtrare;
- reabsorbție;
- secreție;
- reabsorbție postsecreție.

2. Asemănări cu circuitul acidului uric:

a. drogurile care interferează cu secreția activă de uree au structură moleculară similară
celor ce acționează pe secreția acidului uric (pirazinamida).

b. secrețiile de uree, acid uric cresc paralel în:

- drepanocitoză;
- dereglări ale secreției de vasopresină;

3. Procentual (din ureea filtrată)

- reabsorbția - la nivelul nefronului distal: 20%;
- la nivel proximal: 50%;
- secreția - 30-50% (crește cu creșterea FE_{uree}).

J. GLUCAGONUL

1. Rolul glucagonului în metabolismul proteic

Este eliberat în cantitate crescută după:

- ingestie proteică;
- infuzie de aminoacizi (AMA);
- potențează preluarea și metabolizarea AMA la nivelul hepatocitului;
- stimulează simultan:
 - sinteza hepatică a ureei;
 - excreția renală de uree;
- nivelul glucagonului plasmatic crește paralel cu RFG.

2. Rolul glucagonului în metabolismul AMA, în sinteza și excreția de uree

Simultan cu gluconeogeneza, glucagonul stimulează **ureogeneza** (prin folosirea AMA
disponibilizați la formarea glucozei).

Acțiunea sa depinde și de concentrația sanguină a insulinei, care se opune formării cAMP hepatic.

a. administrarea acută de glucagon

- scade AMA plasmatici;
- crește excreția de azot.

b. administrarea cronică de glucagon

- crește activitatea enzimelor ciclului ureei;
- crește eliminarea renală de uree - 1/3 prin creșterea RFG și 2/3 prin creșterea FE_{uree};
- nivelul plasmatic al ureei rămâne constant.

3. Efectele glucagonului asupra funcției renale

a. Indirecte:

- scade reabsorbția proximală; crește reabsorbția NaCl la nivelul ansei Henle;
- inhibă feedback-ul tubuloglomerular; crește RFG prin eliberarea de glomerulopresină din ficat (vasodilatatoare) și de cAMP; creșterea concentrației cAMP în TCP;
- scade reabsorbția și crește FE_{uree}.

Toate aceste efecte sunt influențate de:

- concentrația plasmatică a insulinei;
- hidratații de carbon ingerați împreună cu AMA;
- etanol - scade sinteza hepatică de uree.

b. Directe - prin receptori specifici și activitatea adenilatciclazei glucagon-specifice, are acțiune la nivelul ansei Henle, TCD, TC; efectul este minor.

K. EFECTELE INGESTIEI PROTEICE ASUPRA CIRCUITULUI RENAL AL UREEI ȘI A PROCESULUI DE CONCENTRARE A URINEI

1. Influența ingestiei proteice asupra circuitului renal al ureei și al apei

Creșterea ingestiei proteice determină hipertrofierea rinichilor ca rezultat al „muncii” de concentrare și nu a celei de excreție a ureei. Vasopresina este necesară pentru ca ingestia proteică să producă aceste schimbări. **Beneficiile regimului hipoproteic în IRC rezultă din diminuarea cantității de uree ce trebuie concentrată renal.**

Cl_{creatinină} (index pentru RFG) este strâns corelat cu excreția de azot urinar (index pentru ingestia proteică) și cu raportul concentrațiilor creatininei U/P (index pentru concentrare urinară).

Modificările concentrației ureei la nivelul maculei densa influențează direct controlul prin feedback tubuloglomerular al RFG.

2. Influența unui prânz proteic asupra circuitului renal al ureei și al apei

- crește sinteza hepatică a ureei și se produce o creștere a RFG pentru a grăbi eliminarea ei; scade reabsorbția tubulară de uree;
- efect antidiuretic - stimularea activității vasopresinei - creșterea reabsorbției apei și a osmolarității urinare - creșterea concentrării urinei.

3. Vasopresina, concentrarea urinei și ingestia proteică

a. Ingestia proteică

- crește ureea excretată: acumularea crescută de uree în medulara internă permite o mai bună concentrare a urinei;
- crește concentrația plasmatică a vasopresinei (prin stimularea osmoreceptorilor datorită creșterii osmolarității plasmei).

b. Stimularea concomitentă a secreției de glucagon contracarează efectele vasopresinei - prin mecanismele directe și indirecte menționate, efectul ingestiei proteice este acela de creștere a excreției de uree într-o cantitate scăzută de apă.

c. Hepatocitele (posedă receptori V1) sunt celule țintă pentru vasopresină, stimulând astfel gluconeogeneza și ureogeneza hepatice (asemănător efectelor glucagonului).

L. CONSUMUL ENERGETIC PENTRU EXCREȚIA DE UREE

Proteinele și carbohidrații eliberează aceeași cantitate de energie prin oxidare completă; aportul caloric net este inferior în cazul proteinelor datorită costului energetic al sintezei de uree.

Excreția de uree se produce cu consum minim de energie deoarece are loc în principal prin filtrare și doar în mică parte prin secreție activă.

Ureea constituie 2% din solviții filtrați glomerular, dar reprezintă > 50% din conținutul urinar (se concentrează de 20-100 ori).

1. „Costul” energetic direct al procesului - consumul energetic zilnic - provine din reabsorbția activă a NaCl la nivelul ansei Henle (aceasta se hipertrofiază după ingestie permanent crescută de proteine).

2. „Costul” energetic indirect reflectă efectele unei RFG crescute adaptativ și consumul energetic necesar reabsorbției consecutive de săruri filtrate glomerular în cantitate crescută.

La un nivel dat de concentrare urinară a ureei, excreția acesteia poate fi menținută prin:

- creșterea concentrației ureei plasmatic;
- creșterea RFG - cu efecte nocive la nivel glomerular dacă se menține timp îndelungat.

Există două situații clinice:

- activitatea de concentrare afectată sau absentă și RFG scăzut - papilectomia, diabetul insipid;
- creșterea excreției de uree asociată cu creșterea secreției de vasopresină și scăderea consecutivă marcată a RFG - arsuri grave, diabet zaharat.

M. CIRCUITUL UREEI ÎN SITUAȚII PATOLOGICE

Nivelul plasmatic al ureei depinde de:

- ingestia proteică;
- nivelul plasmatic al vasopresinei;
- rata concentrării ureei urinare;
- diureză - concentrația plasmatică a ureei scade paralel cu creșterea diurezei.

În ingestii proteice mari este atinsă RFG maximă, deasupra căreia orice creștere suplimentară a aportului proteic produce creșterea proporțională a ureei plasmatic.

- în diabet insipid, potomanie - diureza crescută produce scăderi ale nivelului ureei plasmatic;

- în sarcină - niveluri scăzute ale ureei și creatininei plasmatic, modificare ce nu poate fi explicată complet prin creșterea RFG.

1. Ureea în insuficiența renală

Creșterea gradată a nivelului plasmatic al ureei în IRC asigură menținerea unei excreții apropiate de nivelurile producției, în ciuda scăderii RFG; la această adaptare se adaugă secreția tubulară de uree. Nivelul plasmatic al ureei poate fi scăzut cu 20% prin administrare cronică de bicarbonat de sodiu sau NaCl; acestea cresc Cl_{uree} și scad producția de uree.

Ureea plasmatică și excreția fracționată a ureei ca metode de diagnostic:

- **nivelul plasmatic al ureei** - măsurarea sa repetată timp de o săptămână este marker al eficienței dializei;

- **FE_{uree}** - utilă în:

- IRC asociind depleții saline (Cl_{uree} scade disproporționat față de RFG);
- diagnosticul precoce al rejetului de grefă renală;
- alterări ale perfuziei renale;

- **raportul U_{uree}/P_{uree} scăzut** - semn major de necroză tubulară acută;

- **raportul uree/creatinină plasmatică** - normal în IRC, crește în sângerări de tract digestiv superior - diagnostic diferențial cu cele de tract digestiv inferior, acutizări ale IRC.

2. Efectele nocive ale ureei asupra funcțiilor celulare

Se consideră că ureea nu are efecte toxice in vivo, dar s-a demonstrat că:

- inhibă reacții enzimatic;
- alterează structura terțiară a proteinelor;
- carbamilează hemoglobina, insulina (prin cianatii ce apar în ser).

În serul bolnavilor cu IRC se acumulează metilamine cu rol protector dovedit față de toxicitatea ureei; în lipsa lor efectele de mai sus ar deveni evidente la concentrații relativ

mici ale ureei plasmatice. Absența acestor metilamine ar explica simptomatologia toxică uremică din IRA, mai ales la vârstnici.

3. Reducerea efortului osmotice al rinichiului în IRC

Scăderea ingestiei proteice diminuează progresia IRC prin efectul de scădere a presiunii la nivelul capilarului glomerular.

Activitatea osmotică a rinichiului poate fi diminuată:

a. prin două căi cu acțiune aditivă:

(1) **reducerea ingestiei proteice** - scăderea cantității de uree de excretat și concentrat;

(2) **contracararea tendinței spontane de concentrare urinară** (apare în IRC).

b. prin administrare orală de **antagoniști specifici ai vasopresinei**.

c. prin **creșterea ingestiei de lichide**.

4. Stări hipercatabolice

Distrucția proteinelor musculare în arsuri extinse și traumatisme severe duce la creșterea sintezei de uree, cu creșterea fluxului renal și a osmolarității urinare datorită cantității mari de uree de eliminat, efect accentuat de infuziile de AMA.

Pentru a minimaliza munca osmotică de concentrare este necesar un aport sporit de apă; vasopresina sanguină are valori crescute la pacienții ce suferă arsuri grave.

5. Ureea în tulburări ale secreției de vasopresină

Creșterea concentrației plasmatice a vasopresinei are ca efect creșterea FE_{uree} ca urmare a concentrării volumului plasmatic (efect observat și la scăderi ale volumului plasmatic circulant la pacienții cu ciroză hepatică).

Sindromul de secreție inadecvată de ADH evoluează cu concentrații plasmatice scăzute de uree și acid uric, cu expansiunea volumului plasmatic.

Restricția de lichide corectează aceste modificări, normalizând și concentrația serică a Na prin creșterea reabsorbției distale de uree; aportul de Na influențează FE_{uree} dar nu are nici un efect asupra excreției fracționate a acidului uric.

Ureea sanguină poate ajuta la **diagnosticul diferențial** al hipernatremiei: ea crește marcat în stări de deshidratare cu concentrație plasmatică normală a vasopresinei, fiind neinfluențată în deshidratare la pacienți cu diabet insipid (la care clearance-ul ureei suferă o creștere marcată, depășind mult pe cel al creatininei).

6. Drepanocitoza

Evoluează cu valori ale ureei plasmatice inferioare normalului, în condițiile unei producții semnificativ crescute de uree.

La aceste modificări contribuie creșterea RFG, combinată cu o creștere a FE_{uree} datorată absenței recirculării renale a ureei printr-un defect de concentrare secundar deficitului perfuziei renale cu necroză papilară. Administrarea de indometacin la acești pacienți crește nivelul ureei plasmatice și scade FE_{uree} , fără posibilitatea creșterii osmolarității urinare; același efect apare la copiii cu drepanocitoză care primesc regim hiperproteic.

7. Diabetul zaharat

Creșterea nivelului ureei plasmatice se datorează metabolismului accentuat al AMA, stimulării gluconeogenezei și sintezei hepatice a ureei printr-un raport crescut glucagon/insulină.

Hiperfiltrarea renală a diabeticului se datorește creșterii secreției de vasopresină și a excreției de uree.

N. AZOTEMIA ÎN AFARA INSUFICIENȚEI RENALE

Apare în - aport proteic exagerat;

- sângerări ale tractului gastrointestinal superior;

- administrare de diuretice cu hiponatremie consecutivă;

- boli genetice rare implicând transportorii de uree.

1. Azotemia familială și defectul genetic de transport al ureei

Este o boală rară, în unele cazuri având transmisie genetică dovedită, autosomal dominantă. RFG este normală, dar Cl_{uree} este redus; consecințe - concentrația plasmatică a ureei crește, FE_{uree} scade semnificativ.

Anomalia de transport al ureei are mecanisme diferite:

- **secreția tubulară vasopresin-independentă** ce are loc la nivelul pars recta a tubului proximal este afectată prin absența unui transportor al ureei din epiteliu; acest transportor se transmite codificat la nivelul aceleiași gene ce poartă codul transportorului eritocitar al ureei - deficitul lor apare simultan;

- secreția redusă la jumătate a PGE_2 reduce permeabilitatea ductului colector la uree, ducând la creșterea reabsorbției de uree la nivelul nefronului terminal.

2. Azotemia indusă de diuretice - este explicată prin:

- hiponatremie;
- eliberare de AMA în lichidul extracelular;
- creșterea sintezei hepatice de uree;
- efectul diureticelor de creștere a absorbției tubulare de uree;
- o scădere a capacității de concentrare a ureei (diureticele inhibă transportul activ al sodiului la nivelul ansei ascendente, diminuând acumularea sa la nivel medular);
- creșterea nivelului ureei plasmatică normalizează excreția de uree în ciuda defectului de concentrare.

O. UREEA ȘI ANALOGII SĂI CA MIJLOC DE TRATAMENT

1. Suplimentări ale regimului alimentar cu uree (30 g/zi) în **sindromul de secreție inadecvată de ADH** induc diureză osmotică, scăzând excreția fracționată de Na cu corectarea hiponatremiei - fără efecte adverse în tratamente pe termen lung.

2. Unele cazuri de **HTA dependente de ingestia salină** au beneficiu terapeutic după administrarea orală de uree sau dietă hiperproteică (crește diureza în paralel cu natriureza).

3. În **drepanocitoză** s-au obținut efecte favorabile prin tratament pe termen lung cu hidroxiuree - scăderea numărului celulelor în seceră și creșterea maleabilității și afinității pentru oxigen a eritrocitelor.

XVII. FUNCȚIA ENDOCRINO-METABOLICĂ A RINICHIULUI

A. METABOLISMUL RENAL

1. Generalități

Greutatea rinichilor reprezintă 0,5% din greutatea organismului, dar consumă 10% din O_2 pentru transportul tubular, sinteza hormonilor, degradarea proteinelor, interconversia metabolică necesară conservării energiei și menținerii concentrației sanguine normale a diverselor substraturi metabolice și activității H^+ .

Sursa energiei pentru transportul tubular al NaCl este ATP, Na^+/K^+ -ATP-aza fiind responsabilă pentru mișcarea Na^+ prin membrana bazolaterală. Modificările ATP și ADP sunt legate de turnover-ul Na^+/K^+ -ATP-azei. Reducerea activității Na^+/K^+ -ATP-azei e corelată cu reducerea respirației tisulare și reducerea NAD (ceea ce corespunde scăderii activității mitocondriilor). Adenin-nucleotidul intracelular sau raportul ATP/ADP fac parte din semnalul de feed-back care leagă transportul activ cu metabolismul oxidativ. Cortexul renal consumă mult O_2 și produce ATP în cantități mari. Distribuția Na^+/K^+ -ATP-azei de-a lungul nefronului este paralelă cu diferențele în transportul NaCl la nivelul diferitelor segmente tubulare.

2. Utilizarea substratului de către rinichi

Rinichiul este capabil să utilizeze glucoza, acizii grași liberi (în special palmitatul), lactatul, glutamina și citratul, inozitolul, alfa ketoglutamatul, piruvatul, fructoza, glicerolul, acetoacetatul, beta hidroxibutiratul, proteinele cu greutate moleculară mică, polipeptidele și anumiți aminoacizi.

Rinichiul produce importante cantități de alanină și serină și, în anumite condiții, glucoză. Alanina este produsă de rinichi prin transaminarea piruvatului, producția renală a acestui aminoacid reprezentând 20% din producția totală de alanină.

3. Glucoza

Este utilizată la nivelul rinichiului pe calea glicolizei aerobe și anaerobe, a șuntului hexozomonofosfatului și pe calea glucozei-xilulozei, metabolizarea sa fiind responsabilă pentru 13-25% din consumul de O_2 al rinichiului.

a. Metabolismul oxidativ și gluconeogeneza se desfășoară la nivelul **cortexului renal**; glicoliza fără activitate oxidativă sau gluconeogeneza se produce la nivelul **zonei papilare**.

La nivelul **medulei externe** există atât glicoliză aerobă, cât și anaerobă.

60% din glucoza utilizată de rinichi este transformată în CO_2 , iar restul este transformat în cea mai mare parte în lactat, la nivelul medulei. Alcaloza metabolică are drept rezultat o creștere de 4-5 ori a utilizării glucozei, fără o creștere a oxidării ei. Oxidarea glucozei, spre deosebire de sinteză nu este afectată de schimbările echilibrului acido-bazic.

b. Șuntul hexo-monofosfaților (SHM) oferă mai puțin de 1% din O_2 utilizat de rinichi și are importanță ca sursă de NADPH și pentoză. Acestea sunt necesare biosintezei acizilor nucleici și acizilor grași precum și în secreția tubulară de H^+ .

Activitatea SHM în rinichi este crescută în timpul acidozei metabolice, în depleția de Na^+ și în creșterea rinichiului după reducerea masei renale.

c. Calea glucoză-xiluloză este importantă în sinteza nucleotidelor și mucopolizaharidelor, detoxifierea medicamentelor și biosinteza inozitolului.

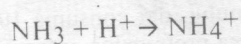
Sinteza inozitolului și transformarea lui în fosfatidilinozitol sunt factori determinanți ai proprietăților membranei celulare tubulare.

4. Acizii grași - sunt folosiți pentru a fi încorporați în lipidele neutre și, mai puțin, pentru oxidarea în CO_2 . La animalele normale oxidarea palmitatului, oleatului și stearatului este responsabilă pentru 15-20% din consumul de oxigen al rinichiului. Acizii grași liberi inhibă oxidarea glucozei prin inhibiția piruvat dehidrogenazei care reglează intrarea piruvatului în ciclul acizilor tricarboxilici; **stimulează gluconeogeneza din lactat sau glicerol**.

5. Amoniogeneza renală

Excreția amoniacului (NH_3) este asociată cu eliminarea urinară de acizi nevolatili și nu cu eliminarea produșilor azotați (excreția amoniacului crește în acidoza metabolică). Deoarece NH_3 urinar este format în interiorul celulei tubulare din precursorii extrași din sângele care perfuzează rinichiul, anumite modificări în compoziția urinii și/sau în constituția celulelor tubulare controlează producția și excreția de amoniac.

Amoniacul este o bază care se poate combina cu H^+ pentru a forma amoniu (NH_4^+):



Cele mai multe membrane sunt slab permeabile pentru NH_4^+ , iar mișcarea acestui ion prin membrana celulară este dependentă de difuziunea formei neionizate NH_3 , care este solubilă în lipide.

Efectele pH în determinarea proporției relative a celor două fracțiuni NH_3 și NH_4^+ în soluție sunt evidente: o modificare cu 1 unitate de pH produce o modificare de 10 ori a raportului NH_4^+/NH_3 . Acidifierea unei soluții ce conține NH_3 scade fracția unei baze relativ difuzibile și o crește pe cea a ionului (NH_4^+), greu difuzibil. Alcalinizarea are un efect opus.

a. Cantitatea de NH_4^+ din urină este dependentă de:

(1) pH-ul urinar;

(2) debitul de intrare a NH_3 în pool-ul renal al NH_3 .

b. Pool-ul renal de amoniac are două surse:

(1) Amoniacul sanguin (1/3 din amoniacul excretat);

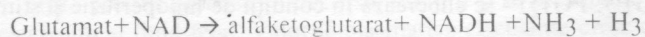
(2) Amoniacul format în rinichi.

Nivelul amoniacului sanguin poate fi crescut prin administrarea de aminoacizi sau de săruri de amoniu. Cantitatea cea mai mare de NH_3 din pool-ul renal rezultă din NH_3 produs în rinichi. Sursa predominantă pentru producția de NH_3 la nivelul rinichiului este **glutamina**. Glutamina filtrată este complet reabsorbită independent de pH-ul sanguin sau

urinar. În acidoza metabolică nu există o scădere a glutaminei plasmatice: fie crește producția extrarenală de glutamină (mușchi), fie scade utilizarea ei de către alte organe (trac-tul gastrointestinal sau ficat). Peste 50% din NH_3 excretat în urină este rezultatul secreției la nivelul tubului proximal.

Există două căi prin care grupările amidice și aminice ale glutaminei sunt eliberate pentru a produce NH_3 . Prima cale se realizează prin acțiunea glutaminazei I care dezami-nează glutamina, rezultând NH_3 și glutamat. Glutamatul poate fi dezaminat oxidativ la alfa ketoglutamat. Aceasta enzimă poate acționa asupra unui larg spectru de substraturi de alfa ketoacizi. Alfa ketoglutamatul este dezaminat printr-o omega-dezamidază specifică în NH_3 și alfa-ketoglutarat. Această cale poartă denumirea de **calea glutaminazei II** și este responsabilă numai pentru o mică fracțiune din activitatea glutaminazei renale în condiții de echilibru acidobazic normal.

Există două izoenzyme renale distincte ale glutaminazei I. Una este activată de fosfatul organic și este denumită glutaminază dependentă de fosfat (PDG), iar cea de a doua este activată de ioni de maleat și carbonat și poartă denumirea de glutaminază independentă de fosfat (PIG). Activitatea PDG răspunde la modificările echilibrului acidobazic. PDG este localizată la nivelul membranei mitocondriale interne. PIG reflectă activitatea glutaminazică a gama-glutamil-transpeptidazei din marginea în perie a membranei celulei tubulare. Glutamat dehidrogenaza (GDH) catalizează reacția reversibilă care, la nivelul ri-nichiului, începe cu transformarea glutamatului în alfa ketoglutarat, NADH, NH_3 și H^+ :



Această reacție catalizată de GDH menține un echilibru la nivelul rinichiului; produ-șii terminali ai reacției inhibă fluxul de glutamat.

Ciclul nucleotidelor purinice este localizat la nivelul citoplasmei și utilizează drept sub-strat nucleotidele purinice și guanozintrifosfatul (GTP) ca sursă de energie pentru a trans-forma aspartatul în NH_3 și fumarat. Aspartatul nu este substratul primar pentru amonio-geneză renală, ci produs al căii dependente de PDG. Activitatea adenil-succinat sinteta-zei - enzima limitantă a ciclului nucleotidelor purinice - este suficientă pentru a produce cantități semnificative de NH_3 . Acidoza metabolică este însoțită de creșterea producției renale de NH_3 și a excreției urinare a NH_4^+ .

6. Gluconeogeneza renală

Ficatul și corticala renală sunt singurele organe care au posibilitatea de a sintetiza glu-coza din precursorii neglucidici - **gluconeogeneza** - cât și posibilitatea de a degrada gluco-za pe cale glicolică. Activitatea ionilor de H^+ are efect minor asupra gluconeogenezei hepatice, dar are un efect marcat în gluconeogeneza renală. Când pH-ul lichidului intra-celular este redus, cum se întâmplă în acidoza metabolică sau respiratorie și în depleția de K^+ , gluconeogeneza în cortexul renal este mult crescută. Abilitatea rinichiului de a trans-forma anumiți acizi - alfa-ketoglutaric, lactic - în glucoză, care este o substanță neutră e-lectric, constituie un exemplu de mecanism nonexcretor renal de reglare a pH.

Gluconeogeneza renală este influențată de activitatea enzimelor piruvat-carboxilaza, fosfoeno-piruvat-carboxikinaza, fructozo-difosfataza și glucozo-6-fosfataza. În acidoză, în depleția de K^+ crește activitatea fosfoenol-piruvat-carboxikinazei în cortexul renal. Gluconeogeneza poate fi influențată și de factorii care reglează intrarea substraturilor în mitocondrii (cAMP și hormonii care stimulează producția de cAMP-PTH, adrenalina, glucagonul, prostaglandinele). Gluconeogeneza renală este modulată și de cantitatea de calciu din lichidul extracelular printr-un mecanism care este independent de efectele AMP. Efectele cAMP și ale hormonilor care stimulează gluconeogeneza renală sunt de-pendente de prezența calciului citoplasmatic în mediul extracelular. Nivelul calciului in-tracelular sau concentrația acestui cation în compartimentele citozolic și mitocondrial influențează gluconeogeneza.

B. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ (SRA)

Toate componentele acestui sistem reglator al presiunii arteriale și al volumului intra-vascular sunt produse în principal la nivel renal, existând și surse extrarenale secretante de renină și angiotensinogen.

1. Renina

a. Generalități

Este secretată ca **preprorenină** de către celulele aparatului juxtaglomerular - în cea mai mare parte - dar și de către celulele musculare netede din arteriolele aferente și, în condiții de stimulare maximă, chiar de celulele tubilor proximali și celulele mezangiale. Procesul este controlat de o singură genă situată la nivelul cromozomului 1. Clivarea are loc la nivelul reticulului endotelial, urmată de glicozilarea la nivelul Asp 5 și 75; prorenina este inactivă, are $G = 47.000$ D și circulă sanguin în cantități duble față de renina activă. Aproximativ 5% din prorenină este metabolizată la nivelul granulațiilor lizozomale, o parte este înglobată în vezicule atașate membranei și secretată ca atare, iar restul este clivat enzimatic (catepsina B) la nivelul granulațiilor secretorii, de unde se eliberează sub formă de renină, produsul activ; are $G = 40.000$ D; eliberarea este stimulată de AMPc.

b. Reglarea eliberării de renină

(1) Baroreceptorul intrarenal (receptorul vascular)

Perfuzia sau vasodilatația întind pereții celulelor secretoare și inhibă secreția; reduce perfuzia renală stimulează secreția. Mediatori ai acestei reacții:

- **prostaglandinele** (PGE_2 , PGI_2) - se eliberează în condiții de hipoperfuzie și stimulează secreția de renină;

- **endotelina** - acționând la nivelul canalelor de calciu, determină vasoconstricție renală și inhibarea secreției de renină.

(2) Concentrația NaCl în fluidul tubilor distali.

Scăderea NaCl ce străbate tubul distal aflat în contact cu celulele aparatului juxtaglomerular stimulează secreția de renină, iar creșterea nivelului său determină inhibarea reninei.

(3) Adenozina

Produce **vasoconstricție tranzitorie** cu scăderea ratei filtrării glomerulare și inhibarea eliberării de renină în celulele maculei densa.

(4) Stimularea adrenergică

Stimularea electrică sau farmacologică a terminațiilor simpatice care inervează celulele juxtaglomerulare influențează secreția de renină atât direct, cât și prin intermediul baroreceptorului renal. Adrenalina, noradrenalina și dopamina stimulează secreția de renină.

(5) Angiotensina II (AGT II)

Produsă local sau provenită din circulație, inhibă secreția de renină; orice inhibitor de AGT II este un stimulator al secreției

(6) Eicosanoizii

- Dintre **produșii ciclooxygenazei**, PGE_2 , secretată predominant tubular și PGI_2 , produsă la nivel glomerular, dovedesc potență egală în stimularea eliberării de renină din celulele secretoare. În condiții patologice (ischemie, inflamație) TXA_2 inhibă secreția de renină.

- În **ciclul lipooxygenazei**, la nivel glomerular se produc cantități egale de **acid 12- și 15-hidroperoxieicosatetraenoic (HETEs)** inhibă PGI_2 și blochează inhibiția dată de AGT II.

- **Calea citocromului P450** de metabolizare a acidului arahidonic duce la formarea **acizilor epoxieicosatrienoici (EETs)**, care, metabolizați în dioli (DHETs), produc vasodilatație și inhibă efectul stimulator al isoproterenolului asupra secreției de renină.

(7) ADH-ul

Direct sau prin hipervolemie, ADH-ul inhibă secreția stimulată de renină.

(8) FNA

Inhibă secreția de renină.

Crește RFG, inhibă absorbția sodiului la nivel tubular; acțiune directă asupra celulelor aparatului juxtaglomerular (prin cGMP).

(9) Concentrația electroliților

● **Calciul** - rol central. Hipocalcemia este mecanismul principal prin care factorii fiziologici stimulează secreția de renină; creșterea calciului citosolic are efect invers. **Blocanții canalelor de calciu au, astfel, efect de stimulare a eliberării de renină din celulele formatoare!**

● Concentrațiile crescute ale **magneziului extracelular** stimulează secreția reninei prin inhibarea influxului de calciu.

● Tot prin intermediul influxului de calciu, stimulat prin creșterea permeabilității membranare, **potasiul** crește secreția reninei.

(10) Factorii de creștere● **Efect stimulator:**

- TGF- β 1, TGF- β 2 - prin stimularea secreției de prostaglandine;

- IGF-1 și insulina;

- TNF;

- IL-1;

} inhibă secreția de aldosteron.

● **Efect inhibitor:**

- EGF - stimulează secreția de aldosteron;

- TGF.

2. Angiotensinogenul**a. Generalități**

Este produs precoce în decursul sarcinii și se presupune a avea rol în transportul de electroliți și fluid fetal. Valorile plasmatice circulante cresc după naștere. Angiotensinogenul are mai multe variante structurale, cu G cuprinse între 50.000 - 100.000 D; rolul angiotensinogenului cu G mică nu este bine cunoscut; varianta cu G mare este clivată sub acțiunea reninei, la nivelul legăturii Leu-Val a regiunii N-terminale, cu producerea de angiotensină.

Producția de angiotensinogen este controlată de o genă ce conține secvențe pentru răspunsul secreției la cele patru elemente ce o stimulează: glucocorticoizii (GRE), hormonii tiroidieni (TRE), estrogenii (ERE) și reacția inflamatorie acută (APRE).

Sediul secreției este în principal la nivel **hepatic**, dar este produs și în alte țesuturi: creier, suprarenale, plămân, inimă, testicul, vase, tract gastrointestinal și rinichi. Concentrația maximă este la nivel **tubular**, ceea ce sugerează intervenția angiotensinei în reglarea secreției de aldosteron.

Producția renală de angiotensinogen este crescută sub influența androgenilor și în condiții de insuficiență cardiacă; nefrectomia bilaterală stimulează secreția hepatică.

Nivelul seric al AGT II este cel ce reglează producția de ARNm al angiotensinogenului.

3. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)

Numită și kinaza II, este o dipeptidilcarboxipeptidază cu G 120-180 kd, metaloenzimă ce are în componența sa zinc. Se găsește sub forma a două izoenzime:

- **somatică** (endotelială) - în celulele endoteliale vasculare și tubii contorți proximali;

- **circulantă** - cu G mai mică și rol incert.

Ambele forme sunt codificate de o sigură genă cu 26 de exoni, transcrierea ARN-urilor corespunzând uneia sau alteia dintre variante.

a. Distribuția izoenzimei somatice: ileon, duoden, pulmon, suprarenale, SNC, uter, testicule (o formă de dimensiuni moleculare mai mici, a cărei secreție este reglată de gonadotropine); în rinichi este găsită la nivel **glomerular** și în **marginia în perie a tubilor contorți proximali**.

b. Acțiunile cert demonstrate ale ECA sunt acelea de **conversie** a angiotensinei I cu producerea de AGT II (intervenție în sistemul renină-angiotensină) și de inactivare a bradikininei (intervenție în sistemul kaliceină-kinină); rol discutabil în **absorbția proteică** la nivel renal și gastrointestinal.

c. Mecanismul biochimic al acțiunii enzimei se bazează pe capacitatea sa de a cliva

dipeptide de la nivelul capătului COOH-terminal al polipeptidelor. Selectivitatea sa se datorează afinității substratului, concentrației acestuia și dependenței de clor a enzimei (prezența clorului induce schimbări moleculare ce favorizează legarea acesteia de substrat). **Chelatorii zincului blochează funcționarea enzimei; pe această proprietate se bazează efectul inhibitor al captoprilului asupra ECA.**

d. Activitatea enzimei este stimulată de **corticosteroizi, hormoni tiroidieni**. Anumite condiții patologice determină stimularea secreției de ACE la nivelul macrofagelor și granulocitelor epiteloidale (silicoză, ciroză biliară primitivă, sarcoidoză).

Mai multe peptidaze au efect de clivare a AGT II și AGT III: chinaza cardiacă umană, tonina, aminopeptidaza (angiotensinaza A2), carboxipeptidaza A (angiotensinaza C), endopeptidaza (angiotensinaza B); ele își exercită acțiunea la nivelul diverselor țesuturi - în special la nivel renal.

4. Receptorii AGT II

Efectul celular al AGT II se exercită după fixarea acesteia de receptorii specifici ai membranei celulare. Dispuși la nivelul a numeroase organe (rinichi, vase, SNC, ficat, suprarenale), receptorii pentru AGT II sunt de două tipuri: **AT1** și **AT2**, cu subunități alfa, beta și gama.

a. **AT 1** fac parte din familia receptorilor cuplați cu proteina G; au fost identificați în toate țesuturile care răspund la AGT II: ficat, rinichi (la nivelul glomerulului, vaselor și în medulara externă - pe vase sau tubii dreپți proximali), vase, uter, suprarenale, ovar, splină, plămân, creier, cord. Au $G = 41.000 D$, trei situsuri de glicozilare și există sub forma a două **subtipuri (AT1A și AT1B)**.

Receptorii AT 1 mediază aproape toate funcțiile biologice ale AGT II (vasoconstricția, secreția de aldosteron, setea, creșterea, reabsorbția de Na^+ în tubii proximali); ei au afinitate mai mare față de AGT II comparativ cu AGT III. Sunt inhibați specific de către Losartan (bifenilimidazol) și EGF. cAMP și concentrația crescută a AGT II sanguine (acțiune inhibitoare pe numărul și răspunsul receptorilor).

b. **AT 2** intermediază efectul mitogen al AGT II. Se găsesc în suprarenale, cord, ficat, olivă inferioară, rinichi; la făt apar în piele, limbă, SNC. Au afinitate egală pentru AGT II și AGT III. Sunt inhibați specific de către tetrahidroimidazolopiridine (PD123177).

5. Mecanismele celulare de acțiune ale AGT II

● Pentru receptorii AT1 este cunoscut cu precizie mecanismul de acțiune. După legarea AGT II de receptorii AT1, la nivelul subunității alfa are loc transformarea GDP în GTP, cu stimularea sau inhibiția consecutivă a unor enzime asociate membranei:

- crește nivelul PLC și PLD (la nivel glomerular și mușchi neted vascular);
- scade nivelul adenilatciclazei (la nivel tubular).

● Ambele variante duc la modificarea concentrațiilor celulare ale mesagerilor secundari:

- creșterea inositol 1,4,5-trifosfatului (IP3) și diacilglicerolului (DAG);
- scăderea cAMP și cGMP.

● IP3 determină eliberarea de calciu din depozite, cu creșterea bruscă a nivelului calciului intracelular. DAG, acționând în prezența calciului și a fosfatidilserinei, activează PKC membranară.

6. Acțiunile fiziologice ale sistemului renină-angiotensină

- a. renale;
- b. vasculare;
- c. adrenale;
- d. sistem nervos central și periferic;
- e. gonadale.

Prin acțiunea simultană la nivelul acestor organe, SRA intervine în controlul volumului fluidului extracelular și al presiunii arteriale sistemice, modificând rezistența vasculară și excreția de sare în funcție de schimbările homeostaziei.

● **Secreția de renină crește în:**

- scăderea volumului sanguin circulant - în hemoragii, după diuretice, dietă hiposodată, modificări posturale;

- hipovolemia din insuficiența cardiacă, ciroze decompensate vascular, sindrom nefrotic.
Scăderea secreției de renină este produsă în condiții de retenție hidrosalină.

a. Acțiunea intrarenală a AGT II

Receptorii larg reprezentați la nivel renal asigură posibilitatea exercitării rolurilor multiple ale AGT II:

- reglarea RFG ca răspuns la modificări ale presiunii de perfuzie renală;
- reducerea excreției de Na^+ ;
- reglarea creșterii și a proceselor reparatorii ale celulelor renale.

(1) Efecte la nivel glomerular

Se exercită asupra tonusului vasculaturii pre și postglomerulare și asupra tonusului celulelor mezangiale - cei doi factori care influențează RFG.

● **Scăderea perfuziei renale** stimulează descărcarea de AGT II, crescând rezistența arteriolei eferente, fără a influența tonusul arteriolei aferente. Se produce astfel creșterea presiunii hidraulice capilare cu **creșterea presiunii de ultrafiltrare transcapilară** (creșterea fracției de filtrare). Acest mecanism stă la baza proprietății de autoreglare a RFG, care rămâne constantă o bună perioadă la variații apreciabile ale presiunii de perfuzie renală. Acțiunea predominantă pe **arteriola eferentă** se datorează producerii diferențiate de PG vasodilatorii la nivelul aferentă/eferentă (efectul se egalizează la administrarea de inhibitori de ciclooxigenază - AINS).

Inhibitorii ACE determină o scădere brutală a RFG atunci când sunt administrați la bolnavii cu perfuzie renală scăzută (anulează fenomenul de autoreglare!).

● AGT II modifică suprafața de filtrare transcapilară (deci valoarea **coeficientului de ultrafiltrare glomerulară Kf**) prin intermediul modificărilor de tonus ale celulelor mezangiale. Acestea se contractă asemenea celulelor musculaturii netede în prezența AGT II. Efectul este temperat de stimularea concomitentă a producției de PG vasodilatatoare, fiind astfel exacerbat de administrarea de inhibitori de ciclooxigenază (AINS).

(2) Balanța glomerulotubulară și efectele AGT II pe reabsorbția tubulară

Schimbările RFG sunt corelate cu cele ale reabsorbției tubulare:

● **Expansiunea volumului plasmatic** crește RFG și scade rata absorbției tubulare; **depleția volemică** scade RFG, dar crește reabsorbția tubulară. Aceste fenomene - **balanța glomerulotubulară** - sunt datorate jocurilor forțelor Starling peritubulare, la rândul lor condiționate hormonal.

● **Creșterea rezistenței arteriolei eferente și creșterea presiunii oncotice postglomerulare** (efecte dovedite ale AGT II) determină creșterea reabsorbției de fluid izoton la nivelul tubulilor proximali.

Receptorii AT 1 de la nivelul marginii în perie a celulelor TCP permit exercitarea efectului complex al AGT II asupra absorbției de Na^+ , HCO_3^- , fiind responsabili și de:

- stimularea reabsorbției proximale de Na^+ la concentrații cuprinse între 1-100 pM;
- inhibarea reabsorbției Na^+ la concentrații de 0,1-1 microM - „**natriureza de hipertensiune**” (creșterea presiunii arteriale secundară secreției de AGT II determină creșterea natriurezei).

Efectul este mediat de activarea schimburilor Na^+/H^+ , cu intervenție simultană în reglarea acido-bazică. Împreună cu Na^+ se absorb HCO_3^- și apa.

● **Receptorii AGT II** sunt inhibați specific de **saralazină**. Densitatea lor este crescută de o dietă hiposodată prelungită și scăzută după dietă hipersodată.

● **Normalizarea volemiei** va duce la scăderea reabsorbției de Na^+ , dar acest feed-back negativ este întrerupt în insuficiența cardiacă congestivă, ciroza decompensată vascular unde se continuă stimularea de către AGT II a reabsorbției Na^+ , ceea ce explică apariția edemelor.

(3) Efectele pe fluxul sanguin medular

Perfuzia intrarenală de AGT II scade fluxul sanguin medulo-renal, cu afectarea hipertoniilor medulare, ceea ce influențează reglarea mecanismului renal de concentrare și diluție a urinei.

b. Efecte vasculare ale AGT II

Crește presiunea arterială prin două mecanisme: creșterea rezistenței vasculare și creșterea volumului circulant intravascular.

(1) **Rezistența vasculară** este crescută prin acțiune directă asupra celulelor musculare netede din pereții vaselor, ce se contractă sub acțiunea AGT II; răspunsul contractil este important pe arteriolele medii și mici, în special în rinichi, derm, creier, coronare, mezențier.

(2) **Creșterea volumului intravascular** prin acțiune directă de creștere a reabsorbției proximale de Na^+ și a efectului de stimulare a producției de aldosteron, cu reabsorbție distală de Na^+ și excreție de K^+ . **Efectul vasopresor** este limitat de stimularea producției de PG vasodilatatoare în endoteliu.

(3) O altă acțiune a AGT II la nivel vascular este cea **mitogenică** - stimularea creșterii celulelor musculare netede vasculare prin creșterea sintezei de ARN și proteine (fără afectarea sintezei de ADN).

c. Efectele AGT II la nivelul glandelor suprarenale

Secreția și eliberarea de aldosteron sunt puternic stimulate de AGT II prin acțiune directă asupra glomerulei adenale, crescând activitatea desmolazei și conversia corticosteronului în aldosteron. Angiotensina II are un efect trofic pe celulele glomerulei adenale.

Stimularea eliberării de aldosteron este realizată și prin acțiunea AGT II de **creștere a eliberării de corticotropină** la nivelul SNC.

d. Efectele AGT II la nivelul SNC și periferic

Toate componentele SRA se produc și la nivel central; efectul local al acestora constă în creșterea, prin mecanisme centrale, a valorilor TA și a volumului circulant intravascular prin stimularea tonusului simpatic, a centrului setei și a ingestiei de sare. Angiotensina II acționează și ca stimulator la nivel central al eliberării de corticotropină, prolactină, hormon luteinizant, vasopresină și ocitocină.

e. Efecte generale ale AGT II

(1) La nivel **testicular**, componente ale SRA sunt implicate în procesele de maturare în cadrul spermatogenezei.

(2) **AGT II intrafoliculară** contribuie la maturarea ovocitului după expunerea la gonadotropină.

7. Intervenția SRA în HTA

Formele de HTA primar renin-dependente sunt datorate stenozei de arteră renală și tumorilor secretante de renină.

În cadrul **HTA maligne**, vasoconstricția intrarenală determină hipersecreție secundară de renină cu scăderea fluxului plasmatic renal.

Circa 20% din bolnavii cu **HTA esențială** au hiperreninemie.

8. SRA în nefropatia diabetică

Valorile circulante scăzute ale AGT II în DZ se datoresc:

- expansiunii volemice;
- disfuncției sistemului nervos autonom;
- inhibiției transformării intrarenale a proreninei în renină;
- deficitului prostaciclinelor renale.

Rezultă **hiporenemie cu hipoaldosteronism**, cu hiperkaliemie secundară și acidoză tubulară tip IV.

În pofida nivelurilor scăzute, AGT II mediază unele procese fiziopatologice din nefropatia diabetică: proteinuria, creșterea presiunii intraglomerulare, hipertrofia celulelor mezangiale, producția excesivă de matrice extracelulară și creșterea dimensiunilor porilor membranei bazale. Administrarea de IEC în DZ este benefică în stoparea progresiei glomerulosclerozei și a prăbușirii RFG, precum și în diminuarea proteinuriei. Au efect și de stopare a acțiunii inhibitorii a AGT II asupra secreției de PG și asupra metabolismului kininelor.

9. IEC

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) sunt utilizați în contracararea acțiunilor negative ale SRA în patologia multor afecțiuni: în plus față de efectele mai sus menționate pentru nefropatia diabetică, IEC s-au dovedit utili în diminuarea proteinuriei.

C. SISTEMUL KININĂ - KALICREINĂ (SKK)

Sistemul K-K are patru componente: kininogen - kalicreină - kinine - kinaze.

1. Producția de **kininogen** este codificată de o genă situată pe cromozomul 3q26. Există 2 forme: cu GM mare (88-120 kD) și cu GM mică (50-68 kD). Ambele forme sunt glicoproteine neramificate, care se leagă de receptorii kininici sub acțiunea kininei eliberate de kalicreinele proteolitice. Sediul principal al secreției este la **nivel hepatic**, de unde este transportat plasmatic sau legat de membrana trombocitelor sau neutrofilelor până la nivelul rinichilor. Alfa-2-globulin-kininogenul este substratul pe care acționează kalicreinele pentru a genera kinine (BK, Lys-BK).

2. Kalicreinele

Familie de lanțuri polipeptidice glicozilate ce conține 25 de forme enzimatică cu greutatea cuprinsă între 27-40 kD. Prezența acidului aspartic în poziția 183 a moleculei le conferă capacitatea de a cliva substratul în reziduuri bazice. Există două grupe enzimatică ce diferă prin proprietățile lor fizice, chimice și imunologice.

a. **Kalicreina plasmatică** are ca substrat kininogenul cu greutate moleculară mare; implicată în activarea cascadei de coagulare.

b. **Kalicreina glandulară** (tisulară) - prezentă la nivelul glandelor salivare, pancreasului, intestinului, plamei, rinichiului.

c. Forma specifică țesutului renal - **kalicreina „autentică“** - se secretă sub forma precursorului prekalicreină în celulele tubilor distali și colectori ai corticalei.

3. Kininele

Prin acțiunea kalicreinei asupra kininogenului rezultă enzime cu structura derivată din cea a nonapeptidului bradikinină (BK).

Kininele filtrate nu pot pătrunde până la nivelul tubilor distali (acolo unde activitatea kininică este de cea mai mare intensitate) deoarece acțiunea kininelor renale este **paracrină**: sunt generate în vecinătatea situsurilor unde își vor exercita acțiunea (kalicreina secretată în celulele tubilor colectori și distali clivează kininogenul produs local sau pe cel existent în urină și provenit din filtrarea glomerulară a celui plasmatic).

parakalicreină tisulară $\xrightarrow{\text{proteaze}}$ kalicreină

Cel mai cunoscut dintre acești compuși este bradikinină (BK), apoi kallidina (Lys-BK), mai rare fiind Met-Lys-BK, Ie-Ser-BK (T-kinina).

Kininele acționează la nivel celular după legare pe receptorii specifici (BK1 și BK2) de la nivelul ductelor colectoare corticale și medulare).

4. Acțiunea kininelor la nivel renal

a. **Glomerulară** - modulează hemodinamica.

● **BK și kallidina cresc fluxul plasmatic glomerular** și, în mai mică măsură, rata de filtrare, prin reducerea tonusului arteriolei aferente; favorizează eliberarea de renină ca răspuns la hipotensiune.

b. **Tubulară**:

- inhibă transportul de Na^+ și permeabilitatea la apă induse de vasopresină în tubii colectori corticali, determinând diureză cu natriureză;

- determină secreția de Cl^- în tubii colectori distali.

Aceste efecte sunt **blocate** de inhibitorii de ciclooxygenază și de inhibitorii ramurii leucotrienice a metabolismului acidului arahidonic.

5. **Clearance-ul** kininelor plasmatice este asigurat de funcționarea a trei sisteme enzimatică:

- **kinaza I** - arginincaboxipeptidază care clivează arginina terminală;
- **kinaza II** (enzima de conversie a AGT I) - situată la polul luminal al celulelor endoteliale;
- **kinaza III** - rară.

Activitatea lor este blocată de fosforamidon (inhibitorul enzimei de conversie a AGT I).

D. FACTORUL NATRIURETIC ATRIAL (FNA)

1. Localizare

FNA este stocat granular în **miocitele atriale** ca propeptid cu 126 aminoacizi (forma gamma) și este eliberat în circulație ca FNA cu 28 aminoacizi (forma alfa).

2. Secreția FNA

Stimulul = **creșterea presiunii din atri**, presiune care dilată peretele atrial. Stimuli pentru secreția FNA sunt și administrarea de vasoconstrictoare (vasopresină, AGT II, endotelină), perfuziile (prin hipervolemie), tahicardia, întoarcerea venoasă crescută.

a. Forma secretată este pre-pro-FNA cu 151 aminoacizi; forma de stocaj este pro-FNA cu 126 aminoacizi. Gena responsabilă se află pe cromozomul 1 și are 3 exoni întreruși de 2 introni. Primul exon codifică primii aminoacizi din pre-pro-FNA, al treilea exon codifică doar tirozina terminală, al doilea intron codifică porțiunea activă a pre-pro-FNA. ARNm al FNA din celulele atriale are o concentrație concordantă cu nivelul volemiei și natremiei; instalarea brutală a insuficienței cardiace congestive (exemplu - după infarct miocardic acut) crește ARNm; reglarea expresiei genei și secreția FNA sunt corelate cu volemia.

b. Reglarea secreției este făcută și pe cale endocrină: mineralocorticoizii, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, catecolaminele, PG, endotelina, vasopresina cresc secreția de FNA. Efectul acestor hormoni se traduce, în final, prin creșterea presiunii atriale. T_{1/2} este de 1-4 minute; degradarea se face în rinichi (predominant), ficat, plămâni, plasmă, inimă.

c. Receptorii FNA se află în vase, sistem nervos central și periferic, suprarenale, rinichi. Numărul receptorilor este mai mare la nivel glomerular și în tubii colectori din medula internă decât în restul nefronului. Sunt descrise trei tipuri de receptori: A și B ca receptori biologic activi; tipul C (receptor clearance) - servește ca depozit pentru sechestrarea și eliberarea FNA.

Al doilea mesager celular este sintetizat la nivelul membranei prin activarea guanilat-ciclazei, cu producere de guanozin 3'-5' monofosfat ciclic (cGMP).

3. Efectele renale ale FNA

a. Glomerular

După administrarea i.v. se produce vasodilație renală prin mecanism indirect (secundar hipotensiunii arteriale sistemice). Dozele mari de FNA cresc RFG prin vasoconstricția eferentei și vasodilația aferentei.

b. Tubular

Efectul major se exercită pe **tubii colectori din medula internă**, la nivelul porțiunii terminale a nefronului în papilă: **natriureză crescută** cu modificare nesemnificativă a kaliurezei. Natriureza se produce prin inhibiția reabsorbției Na⁺. Nu există o corelație între RFG crescută și efectul natriuretic al FNA: celulele tubilor colectori din apropierea papilei au o concentrație crescută de cGMP; este inhibată captarea Na⁺ de către aceste celule.

Acțiunea FNA este de inhibiție a canalelor de Na⁺ aflate pe membrana luminală a celulei. Inhibiția Na⁺/K⁺-ATP-azei se produce indirect, prin scăderea solicitării proceselor consumatoare de oxigen. Factorul natriuretic atrial inhibă canalele amilorid-senzitive de ieșire a Na⁺ din celulă, deci inhibă atât intrarea, cât și ieșirea transcelulară a Na⁺.

Natriureza crescută se asociază cu poliurie și calciurie crescută, magneziurie crescută, fosfaturie crescută - ceea ce sugerează că FNA inhibă și mecanismele de reabsorbție ale tubului contort proximal (TCP), dar acest efect se manifestă doar în prezența unor nivele crescute de AGT II, dopamină sau a reducerii nefronilor funcționali activi (NFA) la mai puțin de 30%. Lipsa receptorilor sau reprezentarea lor foarte redusă sugerează că FNA ac-

ționează la nivelul TCP prin inhibarea unor substanțe ce acționează la acest nivel (AGT II, dopamina).

Factorul natriuretic atrial inhibă reabsorbția Cl^- indusă de vasopresină.

c. FNA în IRC - pe măsura degradării funcției renale, tendința la hipervolemie este certă, iar creșterea FNA e regulă, ceea ce explică excreția crescută de apă și sare per nefron. **Dozarea FNA este un marker al hipervolemiei mai util decât presiunea venoasă centrală (PVC).** Inițierea hemodializei scade nivelul FNA, dar valorile sale vor suferi variații corelate cu „câștigul” ponderal al hemodializatului între ședințele de hemodializă, deci cu volemia. La un număr de NFA < 40% creșterea FNA se produce în paralel cu aportul de sare: majoritatea binefrectomizaților au valori crescute ale FNA.

d. FNA în IRA

Factorul natriuretic atrial are efect de prevenire a instalării oligoanuriei; instalarea nefritei tubulointerstițiale acute determină depleție de ATP, iar creșterea FNA va fi paralelă cu regenerarea ATP. Evoluția spre nefrită tubulointerstițială acută a unei azotemii extra-renale ischemice este oprită mai eficient prin administrare de FNA decât prin reechilibrare hidroelectrolitică clasică, mai ales dacă administrarea se face destul de repede după instalarea ischemiei.

4. Efectele extrarenale ale FNA

a. Acțiune hipotensivă prin scăderea debitului cardiac, reducerea volemiei, vasodilatație periferică (acțiuni mediate prin stimulare parasimpatică, inhibiție a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dar și prin acțiune directă pe vase și cord). Efectul dispăre după vagotomie. Factorul natriuretic atrial are efect hipotensor și la bolnavii anefrici, deci efectul antihipertensiv nu poate fi explicat numai prin natriureză.

Efectul vasodilatator este evident numai în cazul preexistenței unui tonus vascular arterial crescut; este dovedită și acțiunea flebodilatatoare a FNA.

b. Inhibiția secreției și acțiunii reninei plasmatică

Acțiunea se datorează inhibiției tonusului simpatic al celulelor juxtaglomerulare renin-secretoare; inhibiția directă a secreției de renină este mediată de GMPc.

c. Acțiunea asupra cortico-suprarenalei

Secreția de aldosteron este inhibată de dilatarea atrială; perfuzia cu FNA scade secreția de aldosteron, dar nu modifică secreția de cortizol. Inhibiția secreției de aldosteron poate fi secundară inhibiției reninei, dar și unui efect direct al FNA asupra celulelor secretoare de aldosteron care au receptori pentru FNA. Concentrații ale FNA peste 100 pM au efect de inhibiție a aldosteronului prin ambele mecanisme.

d. Acțiunea la nivelul SNC

Receptorii pentru FNA se află în special în zona nucleilor supraoptic și paraventricular, zone implicate în menținerea valorilor presiunii arteriale. Acțiunea FNA se face corelat cu cea a vasopresinei doar în ceea ce privește echilibrul apei, nu și în cel al sodiului. Acțiunea diuretică a FNA este potențată de abilitatea sa de a inhiba acțiunea vasopresinei de reținere a apei.

5. FNA în insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

Valorile crescute ale FNA sunt indicatori ai severității ICC. Factorul natriuretic atrial sanguin crește mai ales prin secreție atrială, mai puțin prin scăderea clearance-ului. Stimulul primar pentru creșterea FNA este distensia atrială; secundar, creșterea FNA se datorează AGT II și vasopresinei.

Nivelul seric al FNA scade pe măsură ce scade volemia, greutatea corporală, presiunea venoasă jugulară, deci ar fi un **indicator bun pentru a aprecia răspunsul la tratament.** Rinichiul răspunde slab la acțiunea FNA, tabloul patogenic fiind dominat de sistemul nervos simpatic și de sistemul renină-angiotensină. În ICC refractară se instalează rezistență la administrarea de FNA.

6. FNA în ciroza hepatică (CH)

Ciroza hepatică decompensată vascular evoluează spre etapa de ascită netratabilă, moment în care sindromul hepatorenal este, de regulă, fatal. Instalarea unui shunt Le

Veen produce poliurie și hipernatriureză în care FNA joacă rolul esențial (concentrația tubulară de GMPc crește semnificativ). Valorile FNA sunt crescute peste normal, dar retenția de Na din ciroză nu se datorează absenței FNA sau lipsei de răspuns la FNA. Activitatea nervoasă simpatică crescută și activarea sistemului renină-angiotensină ar fi cauza imposibilității FNA de a produce natriureză.

Încercările de a produce natriureză și forțarea diurezei cu FNA într-o ascită netratabilă fără shunt Le Veen au dus la hipotensiune. Ciroticii care răspund la FNA au renină și aldosteron la valori joase, dar FNA nu a intrat în arsenalul terapeutic al ascitei cirogene datorită efectului diuretic redus și efectelor sistemice uneori majore.

7. FNA și HTA

Factorul natriuretic atrial are acțiune diuretică, natriuretică, vasodilatatoare, inhibitoare a eliberării de renină și aldosteron. HTA esențială evoluează, de regulă, cu creșterea FNA, dar nu există dovezi de lipsă de răspuns a rinichiului la acțiunea FNA.

8. Urodilatinul

a. Generalități

Urodilatinul este un peptid natriuretic izolat din urină, cu o structură rezultată din clivajul polipeptidului proFNA: conține cu 4 aminoacizi mai mult față de FNA (urodilatinul este o „versiune” lărgită a FNA). Peptidul alungit aminoterminal 95-126 reprezintă urodilatinul, iar sinteza sa se face în tubii colectori, predominant în zona apicală, ceea ce explică prezența sa în urină.

b. Acțiune

Urodilatinul stimulează acumularea cGMP în celulele tubilor colectori. Fragmentul aminoterminal al urodilatinului împiedică acțiunea proteazelor. Spre deosebire de FNA, nu este stocat după producere. Factorul natriuretic atrial are aceiași receptori ca și urodilatinul. Nivelul FNA nu este corelat cu nivelul natriurezei; eliminarea urinară de urodilatin este strâns corelată cu natriureza. Eliminarea urinară a urodilatinului este corelată și cu concentrația Na^+ în LCR, sugerând un control nervos al producerii urodilatinului.

Efectul natriuretic al urodilatinului este mai mare decât al FNA datorită rezistenței urodilatinului la acțiunea proteazelor. Are efect de prevenire a IRA dacă este administrat perioperator. În cazul administrării i.v. în bolus, efectele evidente ale urodilatinului sunt de scădere a PVC și a presiunii pulmonare, efecte benefice în tratamentul ICC. Efectul său natriuretic este mai sigur și mai puternic decât al FNA.

9. Factorul natriuretic B (FNB)

Diferă de FNA prin supraadăugarea a 5 aminoacizi, fiind format din 32 aminoacizi, având și alte modificări la capetele carboxi și aminoterminal. Găsit inițial în creier (B = brain), are cea mai mare concentrație în cord, fiind considerat **neuro-modulator al volemiei și al funcției cardiace**. Concentrația serică și tisulară miocardică este mai mică decât a FNA; concentrația crește în ICC mai ales prin secreție la nivelul ventriculilor. Are aceeași acțiune ca FNA: hipotensivă, natriuretică, inhibitorie a secreției aldosteronului, acționând pe aceiași receptori, cu același mecanism de acțiune intracelular.

10. Factorul natriuretic C (FNC)

Se găsește în creier, inimă, rinichi. Nu există formă circulantă, ceea ce sugerează rolul autocrin al acestui peptid, ca semnal între celula endotelială care îl sintetizează și celulele mușchiului neted. Diferă ca structură de FNA. Are aceleași situsuri și mecanisme de acțiune ca FNA.

11. Peptizi derivați ai pro-FNA

Pro-FNA are 126 aminoacizi; clivarea fragmentului 99-126 formează FNA; restul polipeptidului (1-98) are și el efect natriuretic, ca și fragmentele sale (FNA sintetic este fracțiunea 31-67 și are aceleași efecte ca și FNA natural). Dar FNA sintetic, spre deosebire de FNA natural, nu inhibă canalele de Na^+ pentru a produce natriureză, ci inhibă Na^+/K^+ -ATP-aza. Efectul e accentuat în cazul administrării concomitente de inhibitori ai ciclooxygenazei (antinfamatoare nesteroidiene).

12. Factorii ouabain-like

Sunt inhibitori ai Na^+/K^+ -ATP-azei, prin competiție cu ouabaina pe receptori specifici, având acțiune natriuretică în cazul hipervolemiei cu hipernatremie. Valori crescute ale factorilor ouabain-like sunt întâlnite și în cazul hipertensiunii arteriale esențiale, ceea ce sugerează inhibiția Na^+/K^+ -ATP-azei din celulele vasculare ca unul din mecanismele patogene ale HTA. În IRC creșterea factorilor ouabain-like se datorează hipervolemiei; dovadă este scăderea lor după dializă.

E. ENDOTELINELE (E)

1. Generalități

Endotelinele sunt peptide cu 21 aminoacizi, cu 3 izoforme ET1, ET2, ET3; genele se află pe cromozomii 6, 1, 20.

Endotelina matură rezultă din clivajul perechii dibazice Lis-Arg cu apariția endotelinei mari, cu 39 aminoacizi (pre-proE) care nu are proprietăți vasoactive. Apariția E active se face prin intervenția unei enzime.

2. Reglarea producției de endotelină

Nivelul circulant al E (predominant ET1) este indicator al producției de E; factorii care stimulează și inhibă producția de endotelină sunt:

a. Hormonali

(1) Stimulatori

Angiotensina II;

Arginin-vasopresina;

Endotelina-1;

Epinefrina;

Insulina;

Glucocorticoizi;

Prolactina.

(2) Inhibitori

FNA;

FNB;

Bradikina.

b. Mediatori ai inflamației stimulatori

Endotoxina;

Interleukina-1;

Factor de necroză tumorală (TNF);

Interferon beta.

c. Factori de creștere stimulatori

Factor de creștere epidermic;

Factor de creștere insulin-like;

Factor beta de creștere și transformare.

d. Factori ai coagulării

(1) Stimulatori

Trombina;

Tromboxan A₂;

Factor tisular activator al plasminogenului.

(2) Inhibitori

Heparina;

Prostaciclina.

e. Altele

(1) Stimulatori

Calciu-ionofori;

Hipoxia;

Stress mecanic;

LDL-oxidate.

(2) Inhibitori

Activatori de proteinkinază A;

Oxidul nitric;

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

3. Localizare

ET 1 o găsim predominant în endoteliul plămânului, SNC, inimă, tract gastrointestinal, rinichi, placenta; este produsă exclusiv endotelial.

ET 2 predomină în intestinul subțire și intestinul gros.

ET 3 predomină în SNC, medula rinichiului.

4. Efectul E este vasoconstrictor pe vene și artere, prin acțiune pe musculatura netedă. Debutul contracției este lent; vasoconstricția este de durată și depinde de cantitatea de E.

Administrarea de E marcată cu I125 „întărește” conturul vascularizației din rinichi, creier, suprarenale, intestin, plămân. Au fost evidențiate 2 tipuri de receptori: ET A și ET B.

Celulele endoteliale au numai receptori ET B; receptori ET A se găsesc în musculatura netedă, musculatura bronșiilor, miocard, ficat. Modularea rezistenței vasculare periferice este controlată de ET B. Hormonii vasoactivi folosesc alți receptori, specifici pentru fiecare substanță.

Endotelina mobilizează rezervele de Ca^{2+} și crește influxul spre celulă al Ca^{2+} .

Endotelina stimulează fosfolipaza A2, care duce la intervenția PG cu alterarea balanței între substanțele vasoconstrictoare și cele vasodilatatoare. Stimulează creșterea și proliferarea celulelor musculaturii netede, celulelor endoteliale, gliale, mezangiale, fibroblaste. Secreția vectorială, efectul de barieră al endoteliului, nivelul sanguin foarte mic sugerează că E este un mediator cu acțiune predominant paracrină.

După administrare i.v. se produce vasodilatație (hTA) de scurtă durată, urmată de vasoconstricție (HTA) prelungită. Efectul vasoconstrictor este mai important pe vene, dar mai evident după administrarea intraarterială, deoarece, la administrare i.v., 60% din E rămâne în plămâni. Debitul cardiac crește după vasoconstricție; bradicardia este regulă. Blocantele canalelor de calciu nu au efect semnificativ asupra fazei inițiale a efectului presor; ulterior scad TA.

Vasele periferice musculare, cele renale și mezenterice sunt mai sensibile la acțiunea E; vasele pulmonare răspund slab la E; dacă administrăm E i.v. după un pretratament cu captopril, metoprolamină, efectele E sunt aceleași, ceea ce sugerează un mecanism neurohumoral de acțiune. Administrarea intracerebrală crește tonusul simpatic; hipertonie simpatică și hiperendotelinemie întâlnim în ICC și sindromul hepatorenal.

5. Endotelina și rinichiul

Rinichiul are numeroși receptori ET A și ET B, localizați în **glomerul și medula internă**.

Celulele endoteliale glomerulare, celulele mezangiale sintetizează E (nu ET2), dar posedă și endopeptidaze ce catabolizează E. Sinteza crește paralel cu nivelul Ca^{2+} intracelular și este stimulată de trombină, ATP, factorul de activare plachetară (FAP). Sinteza scade în cazul unei concentrații crescute de cAMP după administrarea de forskolină, izoproterenol, 8 bromo-cAMP. Concentrația urinară a E este aproximativ de 6-7 ori mai mare decât în plasmă datorită cantității crescute de endopeptidaze din TCP. Rinichiul asigură un clearance ridicat al E, dar concentrația E în vena renală nu o depășește pe cea din circulația sistemică pentru că rinichiul nu este responsabil de producerea E circulante.

Toate celulele renale pot produce E, dar nu au toate receptori pentru E; rolul E este autocrin și paracrin. Administrarea E în artera renală are inițial un efect vasodilatator de scurtă durată (inhibat de AINS), urmat de un efect vasoconstrictor de durată și intensitate doză-dependente. Efectul vasoconstrictor este de 30 ori mai intens ca al AGT II și de 500 ori decât al norepinefrinei; se manifestă pe arterele pre- și postglomerulare. Dublarea concentrației plasmatice duce la reducerea FSR fără a modifica RFG, ARP sau FNA. Dozele mai mari scad și RFG, dar efectul este disproporționat față de scăderea mult mai semnificativă, concomitentă a FSR.

Pretratamentul cu aspirină, indometacin și meclofenamat accentuează efectul vasoconstrictor (ca și la AGT II, efectele vasculare sunt accentuate de prostanoizii vasodilatatori).

Blocantele de calciu și inhibitorii FAP scad efectul vasoconstrictor al E. În condiții fiziologice, endotelinemia normală nu este un modulator al TA sistemice sau renale. Efectul vasoconstrictor intrarenal după administrarea i.v. de E se manifestă mai mult pe arteriola eferentă decât pe aferentă, cu creșterea presiunii de filtrare. Creșterea presiunii intraglomerulare nu apare în cazul pretratamentului cu AINS (efect prostanoid). În cazul în care cantitatea de E administrată este mare, constricția este egală ca intensitate pe eferentă și aferentă. Administrarea E în artera renală scade RFG și presiunea hidrostatică prin acest efect vasoconstrictor de intensitate egală pe cele două arteriole glomerulare. Pretratamentul cu captopril nu are efect asupra constricției induse de E. Constricția aferentei (nu și a eferentei) este inhibată de blocantele de calciu, deci influxul Ca^{2+} este responsabil de vasoconstricția aferentei indusă de E. Structurile muscular-like ale celulelor mezangiale au receptori ET A și ET B, putând produce E; ele se contractă după administrarea E, dar rolul celulelor mezangiale în hemodinamica intrarenală este controversat. Efectul se datorește influxului Ca^{2+} , cu creșterea turnover-ului inozitolfosfolipidului, ceea ce sugerează că E activează fosfolipaza C. Fosfolipaza A_2 crescută eliberează arahidonat, ca și PGE_2 , prostacilină, tromboxan A_2 . Efectul mitogen al E este cert; activarea schimbului Na^+/H^+ crește pH-ul intracelular, cu rol în proliferarea celulară.

6. Endotelina și excreția Na

Alterarea funcției rinichiului de menținere a volemiei se traduce prin HTA și edeme. Endotelina stimulează producerea hormonilor generali și locali cu rol pro- și antinatriuretic.

Endotelina induce HTA doză-dependentă, cu scăderea RFG și natriureză crescută; prăbușirea RFG după doze mari de E va scădea și natriureza. Dozele de E care nu cresc TA, nu produc hipernatriureză; efectele E sunt dependente de doză și de modificările hemodinamicii intrarenale.

Factorul natriuretic atrial diminuează net efectele E; există o corelație strânsă între nivelul E și cel al FNA; natriureza indusă de E este net diminuată de administrarea concomitentă de FNA. Inhibitorii ciclooxigenazei scad efectul presor și natriuretic al E. Prezența receptorilor ET B (nu și ET A) pe ramul ascendent al ansei Henle este responsabilă de efectele E asupra transportului de Na^+ . Interacțiunea E cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron este esențială pentru modificarea hemodinamicii intrarenale. În caz de HTA, E stimulează producția de renină; HTA indusă de E va crește ARP și nivelul sanguin al aldosteronului. Producția de aldosteron este secundară hiperreninemiei, dar și acțiunii directe a E asupra producției de aldosteron și indirecte prin potențarea efectului corticopinei. Administrarea de E are efect diuretic, chiar și în absența hipernatriurezei.

7. Endotelina în fiziopatologia renală

Endotelina participă la mecanismele patogenice ale toxicității ciclosporinei, din rejețul greței renale, IRA, sindromul hepatorenal, progresia bolilor renale.

a. **Nefrotoxicitatea ciclosporinei** este doză-dependentă, producând scăderea RFG, vasoconstricție, HTA sistemică. Efectul cert este de distrugere și detașare a celulelor endoteliale. O doză toxică de ciclosporină crește nivelul seric al E de peste 40 ori față de normal și de 3-4 ori mai mult ca la dializați. Alteori rejețul se instalează după doze toxice de ciclosporină, prin fenomene de vasculită endotelială, infiltrat mononuclear al intimei și necroză fibrinoidă, traducând efectul local al E pe endoteliul vascular.

b. Scăderea RFG din IRA lezează endoteliul, ceea ce modifică hemodinamica prin deficit de vasodilatatoare sau/și eliberarea locală, intrarenală, de vasoconstrictoare. Anticorpii antiE ca pretratament atenuează hipoperfuzia glomerulară instalată prin mecanism ischemic; ARNm pentru E crește după 2 ore de ischemie. Endotoxinele și mediatorii inflamației stimulează producția de E. Administrarea i.v. de $\text{TNF-}\alpha$ crește E. Endotelina este implicată atât în IRA prin mecanism ischemic, cât și în IRA prin mecanisme toxice.

c. **O nefropatie cronică** scade RFG cu hiperperfuzie-hiperfiltrare-hipertrofie a nefronilor restanți, ceea ce sclerozează glomerulii și le diminuează funcționalitatea. Elementul

major de scleroză glomerulară îl constituie HTA. Endotelinemia într-o nefropatie cronică este corelată cu TA sistolică, proteinuria, numărul și intensitatea glomerulilor sclerozați. Creșterea producției locale de E este corelată cu fluxul sanguin crescut, deci cu hiperperfuzia nefronilor restanți. Mediatorii inflamației și factorii coagulării implicați în nefropatia de fond produc creșterea nivelului E. Administrarea de antagoniști specifici ai ET A diminuează proteinuria și severitatea leziunilor scleroase.

8. Rolul endotelinei în hemodinamica bazală și în șoc

Endotelina nu intervine în hemodinamica imediată; efectul vasoconstrictor se instalează tardiv. Endotelina potențează acțiunea altor vasomodulatoare, ca norepinefrina. Administrarea intracerebroventriculară de E produce tahicardie, HTA, creșterea concentrației serice de norepinefrină și epinefrină; blocarea acestor efecte se face cu fenoxibenzamină și prazosin, ceea ce sugerează hipertonia simpatică ca mecanism al vasoconstricției induse de E.

Endotelina crește în ICC, infarct miocardic acut, șoc, anafilaxie, intervenții chirurgicale, sindrom hepatorenal; toate sindroamele menționate se însoțesc de diminuarea capacității rinichiului și plămânului de a capta peptidii, dar și de eliberarea de mediatori neurohormonali (AI I, norepinefrină) care stimulează producția de pre-proET I în endoteliul vascular. Endotelina crește mai ales în prăbușirea brutală a volemiei (șoc) și mai puțin în cea lentă (ICC).

9. Rolul endotelinei în HTA sistemică

Efectul vasoconstrictor sistemic (inclusiv renal) al E, ca și modularea tonusului simpatic, sugerează un rol al E în patogenia HTA. Certitudinea o dă **hemangioendoteliomul** - tumoră a vaselor sanguine cu endotelină crescută (de 10-15 ori) și HTA severă. Se cunosc 3 mecanisme prin care endotelina intervine în patogenia HTA:

- Endotelină crescută.
- Catabolism endotelial scăzut.
- Sensibilitate periferică crescută.

În HTA malignă, endotelina se dublează; la cei cu HTA border-line nivelul E este de 0,9-1,5 ori mai mare decât normal. **Endotelina nu este implicată în producerea HTA decât în formele severe.**

Sensibilitatea periferică crescută la E accentuează efectul altor vasoconstrictoare, mai ales accentuează hipertonia simpatică.

F. MEDULIPINA

1. Generalități

Rinichiul are efecte anti- și prohipertensive.

Acțiunea **prohipertensivă** rezultă din activarea sistemului RA (în principal) și din retenția de sare și apă.

Acțiunea **antihipertensivă** este determinată în principal de natriureză și, adițional, de către un sistem hormonal - medulipina.

Celulele interstițiale renomedulare (CIR) situate între ansele Henle, vasa recta și ductele colectoare din papilele renale secretă medulipina I, inactivă (Med I); Med I trece în sânge, este transportată la nivelul ficatului unde este convertită în Med II (activă). Med II are acțiune vasodilatatoare: scade tonusul simpatic, produce diureză și natriureză, are efect inhibitor asupra SNC. CIR secretă și PG (se comportă ca autacoizi în papilele renale) și proteoglicani (conțin în special acid hialuronic și mențin interstițiul papilelor renale).

În administrare i.v. Med I are efect vasodepresor în modalitate monofazică sau bifazică; în paralel cu scăderea TA se produce și supresia activității simpatice cu bradicardie sau fără modificarea frecvenței cardiace. Efectul vasodepresor al Med I este inhibat de Tween 20, ketoconazol, acid N-butil boronic. Aceste substanțe nu inhibă efectul vasodepresor al altor vasodilatatoare de către rinichi (PGE₂, PGI₂, bradikina).

2. Relația cu HTA experimentală

Papilectomia renală, nefrectomia bilaterală, papilectomia chimică secundară administrării de 2-brometilamina-hidrobromid, atrofia sau necroza papilare sunt urmate de creșterea TA secundară deficienței de Med I.

În IRC, CIR sunt în număr scăzut sau/și lezate; deficiența de Med I contribuie la patogeniza HTA. CIR sunt lezate și în număr scăzut și în HTA malignă.

Disfuncția CIR scade secreția de Med I, afectând și controlul TA. Se cunosc 5 mecanisme prin care se produce acest fenomen:

- AGT II are efect direct asupra CIR de inhibiție a secreției de Med I;
- pentru ca CIR să secrete Med I este nevoie de o presiune mare de perfuzie în artera renală;
- scăderea sintezei de oxid nitric (EDRF=endothelin derived relaxing factor) inhibă secreția de Med I, efect mediat prin scăderea fluxului sanguin renopapilar;
- inhibiția ciclooxygenazei poate inhiba secreția de Med I;
- stimularea nervilor simpatici inhibă secreția de Med I.

3. Relația rinichi-ficat

Administrarea de Med I în venele periferice induce vasodilatație. Administrarea de Med I în vena portă scade intervalul de instalare a efectului hipotensor. Excluderea ficatului din circulație previne vasodepresia produsă de Med I, aceasta trebuind să traverseze ficatul pentru a deveni activă. Citocromul P 450, dependent de NADPH, este implicat în activarea Med I; inducția citocromului P 450 prin fenobarbital este urmată de scăderea accelerată a TA; inhibiția lui cu SKF 525A și ketoconazol previne scăderea TA.

Administrarea de BW 755C, inhibitor al ciclooxygenazei și lipooxygenazei, potențează scăderea TA; inhibiția primelor căi ale acidului arahidonic potențează pe cea de a 3-a, cea a citocromului P 450.

4. Relația cu sistemul RA

Când angiotensina circulantă este crescută, CIR nu-și exercită efectul lor antihipertensiv; când AGT II este scăzută, CIR devin eficiente. Aceasta sugerează că AGT II are acțiune directă asupra CIR, de supresie a secreției de Med I. CIR au receptori pentru AGT II.

5. Relația cu presiunea de perfuzie renală

Creșterea presiunii de perfuzie în artera renală reprezintă factorul principal ce influențează secreția de Med I. Sunt mai multe mecanisme implicate în secreția de medulipină:

- scăderea osmolarității renopapilare datorită fenomenului de spălare („washout“);
- creșterea PO_2 renopapilar;
- creșterea presiunii în interstițiul renopapilar via ramura ascendentă vasa recta. Prăbușirea presiunii în artera renală stopează secreția de Med I; factorii de mai sus acționează invers și se produce inhibiția secreției de Med I. Creșterea activității nervilor simpatici și inhibiția sintezei de EDRF inhibă secreția de Med I.

6. Efecte asupra hemodinamicii renale

Administrarea de Med I scade presiunea sanguină prin scăderea rezistenței vasculare renale. Crește FPR și RFG rezultând poliurie și natriureză, creșterea excreției osmolare și a clearance-ului osmotic. Medulipina acționează ca diuretic, corectând și modificările hemodinamice asociate.

7. Sindromul hipermedulipinic

Asociază hipotensiune arterială și hipermedulipinemie; examenul anatomopatologic al rinichiului evidențiază o tumoră benignă (hipermedulipinom) ce conține adipocite și CIR.

8. Concluzii

● Sistemul medulipinic scade TA în aceeași măsură în care sistemul RA o crește; sunt sisteme opuse. Creșterea presiunii de perfuzie în artera renală determină secreție de Med I și generarea de Med II, inhibiția secreției de renină și scăderea generării de AGT II; scăderea TA are efect invers.

● Med II este un vasodilatator ce suprimă tonusul simpatic, produce diureză și natriureză, are efect inhibitor asupra SNC.

● AGT II are efect vasoconstrictor, crește tonusul simpatic, produce retenție de sare și apă la nivel renal, stimulează SNC.

Există un echilibru între cele 2 sisteme; funcționarea defectuoasă a sistemului medulipinic care rezultă din lipsa sau lezarea CIR sau datorită factorilor care inhibă CIR (AGT II,

scăderea sintezei EDRF, stimularea nervilor renali simpatici, inhibiția ciclooxygenazei) joacă rol în patogenia HTA. Medulipina poate fi folosită pentru tratamentul HTA întrucât este activă pe cale orală.

G. METABOLIȚII VITAMINEI D

1. Structură

Vitaminele D₂ (ergocalciferol) și D₃ (colecalciferol) sunt secosteroli rezultați din clivarea fotolitică a inelelor B ale ergosterolului și respectiv, dehidrocolesterolului; au activitate antirahitică slabă și necesită transformare în forma activă a vitaminei D = 1,25(OH)₂D₃ sau calcitriol, hormon ce acționează prin receptori specifici și care controlează predominant homeostazia fosfocalcică.

2. Metabolismul vitaminei D

a. Producerea fotochimică a vitaminei D₃

Vitamina D₃ este produsă în piele ca provitamină D (7-dehidrocolesterol). Prin expunerea tegumentelor la lumină, în special raze ultraviolete (290-315 nm) se produce conversia fotolitică a 7-dehidrocolesterolului în previtamina D care, prin izomerizare termică, trece în vitamina D₃.

Producerea vitaminei D₃ la nivelul pielii depinde de diverși factori:

- vârstă - relație invers proporțională;
- ecranele protectoare de soare (cele care blochează razele U.V.);
- melanina se comportă ca un ecran de soare și previne fotoliza provitaminei D₃.

Expunerea prelungită la soare poate duce la conversia în produși inerti: tahisterol și lumisterol (mecanism care previne supraproducția de vitamina D₃).

b. Absorbție

Cantități semnificative de vitamina D există în uleiul de pește, ou, ficat. Absorbția se produce în prima parte a intestinului subțire și necesită prezența sărurilor biliare, o suprafață crescută de absorbție și legarea de chilomicroni în limfă pentru ca vitamina D să fie eliberată în sânge. În sindromul de malabsorbție, boli intestinale, tulburări în secreția bilei pot apărea deficiențe de vitamina D.

c. Metabolizare în 25(OH)D

Hidroxilarea C₂₅ are loc în ficat sub acțiunea 25-hidroxilazei (monooxygenază a citocromului P 450).

d. Trecerea 25(OH)D în 1,25(OH)₂D₃ în rinichi

O a doua hidroxilare se produce în rinichi, sub acțiunea 25(OH)-D-hidroxilazei, enzimă localizată în membrana internă a mitocondriilor; aceasta este o monooxygenază a citocromului P 450 și necesită oxigen molecular, feredoxin și feredoxin reductază.

Hidroxilazele se găsesc în **tubul contort proximal**, care este stimulat de PTH și în **pars recta**, care este stimulată de calcitonină.

Timpul de înjumătățire al 1,25(OH)₂D₃ este de 6-8 ore.

Valorile sanguine normale se situează între 25-50 pg/ml.

Este transportată de o proteină specifică (vitamina D binding-protein, DBP); o cantitate mică circulă legată de albumină. 99% din vitamina D₃ activă circulă legată; numai 1% (liberă) este activă biologic. Atunci când se modifică nivelul plasmatic al proteinelor totale (scade DBP în bolile hepatice, crește în timpul tratamentului cu estrogeni) apar modificări paralele ale nivelului total al 1,25(OH)₂D₃, dar concentrația fracțiunii libere rămâne nemodificată.

e. Producția extrarenală de 1,25(OH)₂D₃

Apare numai în condiții patologice: sarcină, sarcoidoză, IRC.

În IRC, producerea extrarenală de 1,25(OH)₂D₃ poate normaliza nivelul seric al ei atunci când 25(OH)D este crescut peste nivelele fiziologice.

f. Transformarea 25(OH)D în 24,25(OH)₂D

24,25(OH)₂D reprezintă metabolitul major al 25(OH)D; se produce în rinichi. Nivelul circulant este de 1-4 ng/ml.

g. Metabolizarea 1,25(OH)₂D₃

Se produce la nivelul lanțului lateral prin oxidarea C din pozițiile 23, 24 și 26. Rezultă doi metaboliți: acid calcitric [1(OH)23 carboxi 24, 25, 26, 27 tetranorvitamina D₃] și 1,25(OH)₂D₃-23, 26-lactonă. Primul este inert biologic, iar al doilea are acțiune antivitamină D (inhibă fuziunea celulelor mononucleare din măduva osoasă stimulată de 1,25(OH)₂D₃).

h. Reglarea metabolismului vitaminei D

Sinteza și degradarea calcitriolului este influențată de:

- parathormon;
- fostați;
- calciul ionizat seric;
- nivelul seric al 1,25(OH)₂D₃.

● **Hipocalcemia** crește nivelul seric al 1,25(OH)₂D₃ prin creșterea activității 1 α -hidroxilazei renale și scăderea activității 24-hidroxilazei, efecte anulate de paratiroidectomie.

● Pacienții cu **hipoparatiroidism** au nivelul seric scăzut de calcitriol în ciuda nivelului seric scăzut al calcemiei.

● **PTH** are efect direct asupra metabolismului vitaminei D (folosind cAMP ca mesager secundar). Calciul poate modela nivelul seric al 1,25(OH)₂D₃ și prin **mecanisme independente de PTH**.

● **Acidoza metabolică** anulează acțiunea PTH asupra 1 α -hidroxilazei, iar cAMP o redresează. Deoarece absența răspunsului la PTH în acidoză nu se datorește pierderii de receptori pentru PTH la nivel renal, lipsa producerii de cAMP este atribuită lipsei de cuplare a receptorilor cu adenilataciclaza. Acidoza crește nivelul seric al calciului ionizat.

● **Scăderea fosfaților** din dietă duce la creșterea nivelului seric al 1,25(OH)₂D₃ și la creșterea activității 1 α -hidroxilazei renale. Modificări mici ale fosfaților din dietă, cuprinse în limitele normalului, produc modificări importante ale nivelului seric al calcitriolului. Mecanismul de acțiune al fosfaților este independent de PTH sau calciu; important este rolul somatomedinei.

● Stimularea activității 1 α -hidroxilazei prin **restricția dietară de potasiu** poate fi prevenită prin hipofizectomie și poate fi restabilită prin creșterea STH sau prin factorul de creștere insulin-like-1 (IGF-1= insulin-like growth factor-1).

● **Nivelul seric al 1,25(OH)₂D₃** influențează metabolismul vitaminei D₃ prin mecanisme de feed-back. Când aportul de calciu și fosfor este normal, factorul principal care reglează metabolismul vitaminei D este însuși nivelul seric al 1,25(OH)₂D₃.

i. Transportul metaboliților vitaminei D

Majoritatea sunt transportați de DBP.

Concentrația DBP este de 400 mg/l (6 mM) (de 20 ori mai mare decât concentrația totală a vitaminei D). Numai 5% din DBP totale sunt ocupate de metaboliții vitaminei D. Acest exces de transportori ar conserva metaboliții vitaminei D prin creșterea timpului de înjumătățire în circulație. DBP tamponează, de asemenea, concentrația 1,25(OH)₂D₃ libere, prevenind astfel intoxicația cu vitamină D. Nivelul seric al DBP nu este reglat de aportul sau concentrația vitaminei D.

În bolile hepatice, sindrom nefrotic, malnutriție DBP scade.

În sarcină, în timpul tratamentului cu estrogeni DBP crește. Concentrația vitaminei D₃ libere rămâne nemodificată când nivelul seric al DBP se modifică. DBP întârzie captarea celulară a metaboliților vitaminei D, inclusiv a 1,25(OH)₂D₃.

3. Mecanismele de acțiune ale vitaminei D**a. Receptorii vitaminei D**

Receptorii specifici sunt proteine cu greutate moleculară de 50-60 kD, care conțin sedii de legare a 1,25(OH)₂D₃ și a ADN-ului. Dintre toți metaboliții vitaminei D, 1,25(OH)₂D₃ se leagă cu cea mai mare afinitate. În timp ce 25(OH)D₃ și 24,25(OH)₂D₃ se leagă de 100 ori mai puțin.

b. Mecanismele de acțiune ale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Fracțiunea liberă, nelegată a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ difuzează în celulele țintă și se leagă de receptorii specifici. Receptorii nelegați se află în echilibru între citoplasmă și nucleu, dar după legarea $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, receptorii se găsesc numai în nucleu. Legarea $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce fosforilarea receptorului specific, crescând afinitatea receptorului pentru ADN și stimulează transcripția genetică.

Un factor accesoriu, cu afinitate foarte mare pentru receptorul vitaminei D₃, determină și el transcripție genetică. Acest factor este o proteină nucleară care formează un heterodimer cu receptorul vitaminei D. În afară de efectul pe transcripție, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ prelungește timpul de înjumătățire al ARNms (mesagerul specific al ARNs).

Osteocalcina, osteopontina, PTH, calbindina conțin gene cu secvențe specifice de ADN care se leagă specific de receptorul vitaminei D.

4. Acțiunile nongenomice ale vitaminei D- stimulează:

- captarea calciului;
- transportul calciului;
- fluxul de fosfați;
- activitatea fosfatazei alcaline;
- cGMP.

Aceste efecte sunt rapide (secunde-minute).

5. Acțiunile vitaminei D

a. Intestin

Crește absorbția intestinală a calciului și a fosfaților. Stimulează intrarea calciului prin membrană în celulele intestinale, influențează mișcarea calciului în citoplasmă, transferă calciul în circulație de-a lungul membranei bazolaterale (vitamina D este singurul hormon care stimulează transportul intestinal al calciului).

Stimulează transportul activ al fosfaților.

b. Schelet

Vitamina D are rol esențial în mineralizarea scheletului.

H. ERITROPOIETINA (EPO)

1. Generalități

Existența eritropoietinei și producerea sa de către rinichi au fost postulate acum 40 ani; ipoteza a fost confirmată prin studii de inginerie genetică și moleculară.

2. Studiarea clonelor de gene EPO a arătat:

- a. EPO este codificată de o singură genă (există o singură genă pe un genom haploid);
- b. gena EPO este formată din 5 exoni separați de 4 introni;
- c. fragmentele proteice codificante sunt la capătul 3' al exonilor I, II, IV și capătul 5' 20% din exonul V;
- d. nici una din genele EPO studiate nu are secvență caracteristică sau omologă cu alte gene catalogate;
- e. gena EPO umană este localizată în cromozomul 7 (7 pter-q 22).

3. Structură

EPO este un hormon glicoproteic care controlează producția de eritrocite prin stimularea proliferării și diferențierii celulei stem eritroide. Ficatul este organul principal de producere a EPO extrarenale.

4. Sinteză

Locul sintezei EPO este în celulele endoteliale din vasele de sânge peritubulare. Studierea producției de eritropoietină în circumstanțe patologice a demonstrat că în boala policistică renală (bolnavi cu grade ușoare de anemie în condiții de uremie avansată) stimulul pentru producerea de EPO este alterarea arhitecturii țesutului peritubular, iar în adenocarcinomul renal cu policitemie (Ht 50-75%) și nivel plasmatic al EPO crescut, hormonul este secretat de celulele tumorale.

5. Reglarea secreției

Secreția EPO este stimulată de hipoxie și este reglată de relația dintre rezerva de oxigen și necesitățile tisulare.

Concentrația (saturația) tisulară a oxigenului în rinichi și ficat este detectată de un senzor care controlează producția de EPO localizat lângă tubii proximali - cunoscuți ca extrem de sensibili la hipoxie.

- acetazolamida, care acționează la nivelul tubului renal proximal, scade semnificativ producția EPO;

- diureticele, care acționează în principal pe tubul distal, nu împiedică producția EPO indusă hipoxic.

- **Senzorul de oxigen** este o proteină hem care, la scăderea concentrației de oxigen tisular, devine deoxi-conformată și declanșează producerea EPO.

În reglarea secreției de EPO, rinichiul și măduva osoasă se află la extremitățile unei anse de feed-back negativ. Proporțional cu scăderea oxigenării tisulare, numărul de celule producătoare de eritropoietină crește exponențial. Creșterea numărului de eritrocite transportoare de oxigen la țesuturi diminuează hipoxia, scăzând numărul celulelor secretante și, consecutiv, nivelul seric al EPO. Interacțiunea dintre EPO și celula stem eritroidă este mediată de receptori specifici de pe suprafața celulei.

6. Eritropoietina umană recombinată

În ingineria genetică, pentru a forța amplificarea genei EPO și a permite exprimarea ei pe scară largă, s-au folosit celule ovariene de hamster chinezesc cotransferate cu gena EPO și o genă pentru dihidrofolat reductază într-o plasmidă conținând promotorul tardiv SV 40 și tratate cu metotrexat. EPO astfel exprimată are o greutate moleculară de 30400 D și conține 40% carbohidrați. Există o singură diferență semnificativă și inexplicabilă între EPO umană și recombinată: POTENȚA (EPO umană are o potență de 80000-130000 unități/mg proteină, iar EPO recombinată are o potență aproape dublă).

I. AZOTUL REACTIV ȘI RINICHIUL

1. Intermediarii azotați

Oxidul nitric (NO) exogen este o componentă a smogului, fumului de automobil, fumului de țigară. NO endogen are rol în menținerea tonusului vascular, a presiunii sanguine și a homeostaziei fluidelor organismului. NO este o **moleculă mesager** în cel puțin trei sisteme majore: macrofage, neuronii sistemului nervos central și periferic, țesuturile vasculare. Producerea de NO are loc în toate țesuturile; NO este implicat în numeroase afecțiuni (HTA, diabetul zaharat, ateroscleroza, șocul septic) la care rinichiul este participant activ sau pasiv.

2. Biochimie

Nitrovasodilatatoarele produc relaxare vasculară prin eliberare de NO. Mecanismele prin care se eliberează NO depind de structura chimică. Compușii cu N redus, ca nitroprusiatul și nitrozotiolii, eliberează neenzimatic N. Nitroprusiatul reduce un electron la expunerea la membranele musculaturii netede vasculare. Nitrații organici conțin N cu nivel înalt de oxidare, iar eliberarea NO în țesuturile vasculare se produce enzimatic și neenzimatic. Biotransformarea glicerilnitratului implică glutathion-S-transferaza, citocromul P450, citocrom P450-reductaza, tioli liberi (cisteina) și protein-tioli (-SH). Producția acestei biotransformări complexe (NO și nitrozotiol) produc liganzi ai hemului și centrul catalitic al guanilatciclazei solubile. Activitatea vasodilatatoare a nitraților organici sau a vasorelaxanților care eliberează direct NO, ca nitroprusiatul, este rezultatul activării guanilatciclazei solubile, care crește cGMP intracelular. Activarea ciclazei de către NO crește afinitatea pentru substratul MgGTP și viteza maximală (V_m). Compușii nitrozo, cât și NO sunt implicați în mecanismele de acțiune a agenților vasodilatatori; **biosinteza endogenă de NO se produce la nivelul peretelui vascular.**

a. Identificarea producției vasculare de oxid nitric

Activarea receptorilor muscarinici de pe celulele endoteliale declanșează generarea unui factor difuzibil și transferabil care relaxează musculatura netedă vasculară, substanță

denumită **factorul de relaxare dependent de endoteliu (EDRF)**. Și alte substanțe s-au dovedit a fi vasodilatatoare dependente de endoteliu: bradikina (BK), ATP, trombina, histamina, factorul de activare plachetară, substanța P, leucotriena D4, serotonina. Aceste substanțe se pot fixa pe receptori endoteliali specifici de suprafață unde activează fosfolipaza C. Ocuparea receptorilor inițiază un proces-semnal de cuplare a proteinei fixatoare a guanilnucleotidului, care activează fosfolipaza C, producând doi mesageri secundari distincti: **1,4,5-inozitoltrifosfatul și diacilglicerolul**, care cresc concentrația de Ca^{2+} intracelular și activează proteinkinaza C.

Eliberarea EDRF este un proces dependent de Ca^{2+} , iar activarea fosfolipazei C inițiază sinteza sau eliberarea EDRF. Agenții ai căror mecanism celular nu depinde de receptori intermediari de suprafață, și anume acidul arahidonic, melitina, timesoralul (dezinfectant mercurial) eliberează de asemenea EDRF. Stimulii fizici ai presiunii pulsatile, modificările reologice, hipoxia și stimularea în câmp electric determină relaxare endoteliu-dependentă.

Vasorelaxantele de tipul peptidelor atriale, prostaciclina (PGI_2), agonistii β_2 adrenergici și nitrovasodilatatoarele organice acționează direct pe celulele musculare netede, independent de endoteliu.

b. Caracterizarea relaxanților endoteliu-dependent tip oxid nitric

Proprietăți farmacologice ale EDRF și NO:

- sunt specii labile cu $T_{1/2}$ scurt - inactivate chimic de O_2 sau de anionul superoxid;
- acțiune potențată de superoxidismutază;
- interacțiune prin afinitate mare cu fierul din hem;
- inhibiția acțiunii prin albastru de metilen;
- activează, hem-dependent, guanilatciclaza;
- relaxează mușchiul neted vascular și celulele mezangiale;
- inhibă aderarea și agregarea trombocitelor.

Hiperpolarizarea este o componentă importantă a acțiunii NO; în țesuturile țintă, NO este componenta majoră a EDRF.

c. Calea L-arginină → oxid nitric

Oxidul nitric provine din L-arginină. Producerea NO_2^- și NO_3^- (dependentă de arginină) în macrofagele activate previne replicarea celulelor tumorale și inhibă infectarea intracelulară cu *Cryptococcus neoformans*. Oxidul nitric are efecte citotoxice majore. Proprietățile paramagnetice ale NO (care produce interacțiunea cu complexele de sulfură-fiertăza, dehidrogenazele flavoproteice) reprezintă un mecanism important prin care NO contribuie la stoparea replicării celulare prin inhibiția sintezei de ADN și proteine. Alterările celulare metabolice induse de NO afectează ciuperci, protozoare, virusuri, helminți, bacterii și micobacterii.

Oxidul nitric este principalul activator al guanilatciclazei solubile în vasele de sânge. Studiul creșterii GMPc mediată prin neurotransmițători au dus la investigarea activității NO la nivelul creierului. Celulele cerebeloase au cele mai mari concentrații de cGMP; stimulate cu N-metil-D-aspartat (NMDA) - agonist al receptorilor specifici excitatori de tip glutamat - eliberează o substanță de tip EDRF-like sau NO-like. Nivelele de cGMP cresc în țesuturile nervoase stimulate cu acest agonist, efectul fiind blocat de inhibitori ai activității NO. Activarea receptorilor pentru NMDA inițiază intrarea Ca^{2+} în celula neuronală. Ca^{2+} intracelular fixează calmodulina pentru a activa neuronii în producerea NO, care la rândul său activează guanilatciclaza solubilă prin efect paracrin sau autocrin.

d. Proprietățile NO ca moleculă mesager

(1) Interacțiunea cu metale grele

Oxidul nitric formează cu ușurință complexe cu ionii metalelor tranzitionale, în special cele din metaloproteine.

Proteinele hem, incluzând hemoglobina, mioglobina, citocromul C și guanilatciclaza leagă NO pentru a genera complexe NO-hem. Proprietățile paramagnetice ale NO alterează conformația nucleului hem din guanilatciclaza solubilă prin slăbirea legăturilor care leagă fierul în molecula porfirinică. Modificările conformaționale rezultate cu fierul în afara planului moleculei de porfirină realizează asemănarea chimică cu protoporfirina IX (hem fără fier). Oxidul nitric convertește grupul prostetic hem al guanilatciclazei într-o moleculă protoporfirin-like. Protoporfirina IX activează guanilatciclaza în absența NO. Hemoglobina și mioglobina - metaloproteine cu Fe^{2+} - inhibă guanilatciclaza solubilă. Deoarece activarea acesteia necesită complexe NO la nucleul hem al enzimei, mioglobina și hemoglobina acționează pentru a inhiba activarea enzimei solubile de către NO prin blocarea efectivă a NO înainte ca el să difuzeze de-a lungul membranei plasmatică pentru a forma complexul necesar NO-hem. Atât forma redusă, cât și cea oxidată a proteinelor cu hem fixează NO pentru a forma proteine stabile nitrozohem care nu pot traversa membrana plasmatică.

(2) Fericianidul - agent oxidant cu capacitate de a bloca activarea guanilatciclazei solubile (GCs).

e. Efectele NO asupra unui mare număr de celule sunt în cea mai mare parte cGMP dependente. Analogii biodisponibili ai cGMP mimează multe dintre efectele fiziologice ale NO. În mușchiul neted vascular, creșterea nivelului de cGMP intracelular este rezultatul activității proteinkinazelor dependente de cGMP și fosforilarea unui număr mare de proteine celulare. cGMP induce defosforilarea lanțurilor ușoare de miozină din mușchiul neted vascular, situație critică pentru relaxarea acestuia. Efectul vasorelaxant cGMP-dependent al NO este cert.

Oxidul nitric eliberat extraluminal controlează tonusul vascular, iar cel eliberat luminal difuzează în trombocitele care vin în contact direct cu celulele endoteliale. Stimularea guanilatciclazei în trombocite determină o creștere a cGMP și o reducere a Ca^{2+} intracelular. Sunt inhibitate adeziunea și agregarea plachetare, crescând AMPc, creștere indusă de PGI_2 . Creșterea cGMP interferează cu turnoverul indus de trombină al fosfatidilinozitolului în trombocite. Activarea guanilatciclazei este acompaniată de inhibarea fluxului agonist de Ca^{2+} și reducerea fixării fibrinogenului de glicoproteina receptoare IIb/IIIa. Deoarece fixarea fibrinogenului este esențială pentru agregarea plachetară indiferent de agonistul implicat, inhibiția sa pare a fi un mecanism critic prin care funcția plachetară este împiedicată de NO. Nitrovasodilatatoarele care eliberează spontan NO, ca **molsidomina și nitroprusiatul**, pot crește nivelele producției de GMPc, acționând ca un substitut pentru eliberarea deficientă de NO din endoteliul insuficient, suprimând și agregarea plachetară.

Cele două **mecanisme** majore prin care cGMP induce modificări ale funcției celulare includ **modificarea homeostaziei intracelulare a Ca^{2+}** și **modificări în activitatea protein-kinazelor GMPc dependente**.

f. Spre deosebire de guanilatciclaza solubilă, au fost izolate trei **izoenzyme** ale guanilatciclazei membranare (GC-A, GC-B și GC-C) care sunt stimulate de peptidul natriuretic atrial (GC-A, GC-B) sau de enterotoxinele Escherichia Coli (GC-C). Aceste proteine aparțin unei familii de receptori enzimatici, cu un segment diferit NH_2 -terminal cuplat cu un segment extracelular catalitic. Desensibilizarea GCs prin nitrovasodilatatoare nu afectează activitatea stimulată de peptidul natriuretic atrial a guanilatciclazei. Producția cGMP este reglată separat și independent de diversele guanilatciclaze.

g. Mecanismele moleculare.

Guanilatciclaza din creier este activată mai degrabă de CO, decât de NO.

Date în favoarea acestei afirmații sunt oferite și de observația că protoporfirina zinc IX, care este un inhibitor potent al hemoxigenazei-2, determină depleția cGMP endogen în preparatele neuronale. CO poate acționa ca o moleculă mesager în vasele de sânge, ca și în țesuturile neuronale, prin activarea GCs.

3. Nitrozotiolii

Efectul vasodilatator foarte puternic și de inhibare a activității plachetare este strâns dependent de interacțiunile la nivelul grupării -SH, cu formare de S-nitrozotioți.

S-nitrozilarea modulează activitatea proteinelor celulare prin atingerea reziduurilor tiolice.

Reacția NO cu tiolii a fost asociată cu efecte antimicrobiene, cu modularea interacțiunilor receptor-ligand și modificări în funcția de coagulare. S-nitrozilarea modulează activitatea ADP-riboziltransferazelor. ADP riboziltransferazele catalizează transferul ADP-ribozei de pe NAD pe proteine. Modificările posttrnslazionale ale proteinelor se produc în unele celule, incluzând plachetele, hepatocitele și celulele retiniene.

Oxidul nitric stimulează ADP-ribozilarea în **plachetele umane**, efect independent de activarea NO-mediată a guanilatciclazei. În hepatocite, NO promovează transferul ADP-ribozei la glicerilaldehida-3-dehidrogenază, inhibând activitatea enzimei. În **retină**, NO modifică activitatea ADP-riboziltransferazei. Stimularea activității ADP-riboziltransferazei reprezintă un mecanism de semnal independent de cGMP.

4. Oxidul nitric și rinichii

a. Izoenzimele renale ale NO-sintetazei

Semnale ale prezenței NO-sintetazei neuronale au fost detectate în **porțiunile inițiale și terminale ale ductului colector medular intern**.

Semnale minore au fost detectate în glomeruli, vasa recta, arterele arcuate, ductul colector medular extern și ramul subțire medular intern. Reacția în lanț reverstranscripție-polimerază cu ARNm provenit din glomeruli disecați cu sau fără macula densa a arătat polimerază cu **macula densa intactă**.

Guanilatciclaza solubilă a fost localizată imunochimic la nivelul **glomerulului, TCP, TCD și a ductului colector cortical**.

b. Hemodinamica renală

Inhibiția NO endogen duce la creșterea tonusului vascular, în special în rinichi. Oxidul nitric are un rol asemănător EDRF în reglarea rezistenței vasculare renale. Bradikinina (BK) și acetilcolina (ACh) induc reducerea marcată a rezistenței vasculare renale. Deși infuzia de ACh determină o reducere a presiunii arteriale sistemice, fluxul plasmatic în capilarele glomerulare crește. RFG rămâne neschimbată, dar fracția de filtrare tinde să scadă. Vasorelaxantele endotelium-dependente participă la eliberarea unuia sau mai multor factori endoteliali prorelaxanți.

Calea endogenă L-arginină → NO participă la controlul hemodinamicii, mediind răspunsul renal la vasodilatatoare endotelium-dependente.

Dacă fluxul sanguin renal rămâne constant cu creșterea presiunii de perfuzie, viteza fluxului sanguin și stress-ul reologic cresc efectiv. Acest stress crescut evocă creșterea eliberării endoteliale de NO eliberat în termen scurt și crește expresia transcripțiilor ARNm endotelial și a NO sintetazei imunoreactive. Deși NO diminuează tonusul vascular prin influențarea unei componente independente de autoreglare a rezistenței vasculare renale, abilitatea bazală de a ajusta rezistența vasculară renală ca răspuns la modificările presiunii de perfuzie este NO-mediată, dar nu NO-dependentă.

Ingestia de proteine sau administrarea de perfuzii cu aminoacizi crește RFG și fluxul plasmatic renal. Pretratamentul cu L-N-monometil arginină (L-NMMA) atenuează hiperfiltrarea indusă de glicină și diminuează răspunsul hiperemic renal, reducând hiperfiltrarea indusă de aminoacizi. Hiperfiltrarea indusă de aminoacizi și vasodilatația renală sunt prevenite prin inhibiția sintezei de NO, ceea ce indică participarea NO la răspunsul hemodinamic.

c. Hemodinamica glomerulară

Blocarea NO endogen cu L-NMMA crește semnificativ presiunea arterială medie (PAM), dar produce în asociere cu vasoconstricție arteriolară glomerulară și hipoperfuzie glomerulară. Reducerea fluxului plasmatic glomerular și creșterea presiunii glomerulocapilare sunt atribuite creșterii rezistențelor vasculare preglomerulare și pe arteriola eferentă, cu predominanța eferentei. Deoarece rezistența eferentei este crescută disproporțional, Pgc este crescută marcat în timpul blocadei acute a NO endogen. Deși coeficientul glomerulocapilar de ultrafiltrare (Kf) scade, RFG per nefron este relativ conservată.

Oxidul nitric produs local controlează rezistența aferentei și Kf; o creștere a rezistenței eferentei și a aferentei apare numai după blocada NO, când se produce o creștere importantă a presiunii arteriale sistemice.

Inhibiția pe termen lung a sintezei bazale de NO la șoarece timp de 2 luni determină hipertensiune sistemică semnificativă. Vasoconstricție renală semnificativă se observă și în cazul asocierii dintre creșterea Pgc și reducerea Kf. Blocada NO prelungită produce proteinurie și afectare glomerulară sclerotică asociate cu modificări importante de hemodinamică glomerulară. **Blocada prelungită a NO** reprezintă un model nou de hipertensiune sistemică asociată cu hipertensiune capilară glomerulară și boală renală.

Răspunsurile arteriolei aferente la AGT II și endotelină sunt modulate de către NO. Există o sensibilitate diferențiată a răspunsurilor arteriolelor aferente și eferente la vasoconstrictori, arteriola eferentă fiind mult mai sensibilă. În vasele glomerulare microperfuzate, NO modulează preferențial efectul procontractil al AGT II în arteriola aferentă, dar nu și în eferentă. Sensibilitatea la acțiunea vasoconstrictoare a norepinefrinei nu este afectată de blocada NO pe ambele vase. Acțiunea asupra aferentei a NO explică sensibilitatea diferită a eferentei față de aferentă la unele influențe vasoconstrictoare. Un rol de primă mărime pentru NO în menținerea filtrării glomerulare este susținut și de demonstrarea faptului că **semnalizarea maculei densa către aferentă este modulată de NO**.

Influența profundă a sintezei proximale de NO pe hemodinamica glomerulară este potențial mediată prin efecte paracrine ale NO asupra funcției celulei mezangiale glomerulare. Acumularea de cGMP în celulele mezangiale este abolită de hemoglobină și albastru de metilen.

Alți agoniști capabili să crească concentrația Ca^{2+} în celulele glomerulare endoteliale (ATP, trombina, factorul de activare plachetară) stimulează și acumularea cGMP în celulele mezangiale. Agoniștii care nu cresc concentrația Ca^{2+} - ACh, histamina, serotonina și fenilefrina - nu reușesc să stimuleze o creștere endotelium-dependentă a cGMP mezangial. Celulele endoteliale glomerulare eliberează un factor care stimulează acumularea cGMP în celulele adiacente mezangiale, factor care are caracteristicile farmacologice ale EDRF/NO.

NO produs în macrofagele activate este un mediator autocrin al inhibiției L-arginin-dependente a metabolismului macrofagic; NO produs în celule de citokine poate exercita un efect autocrin. Astfel, răspunsul sistemic la producția de perete bacterian Gram-negativ - endotoxine (LPS) - se traduce prin hipotensiune, vasodilatație a patului vascular și insuficiență de organ. TNF- α și IL-1 sunt necesare și suficiente pentru medierea răspunsului hemodinamic sistemic la LPS sau bacterii vii. Tratamentul celulelor mezangiale și al celulelor musculaturii netede vasculare derivate din aortă sau arterele renale cu LPS sau cu citokinele TNF- α și IL-1 β induce o enzimă implicată în formarea NO derivat din arginină. Inducția formării NO sintetazei depinde de ARN-ul nou și de sinteza proteică. NO acționează paracrin și autocrin pentru a activa guanilateciclaza solubilă. **Creșterea eliberării de NO derivat din endotelium modulează tonusul vascular în endotoxinemie.**

Inducerea producției de NO în țesuturile vasculare este un mecanism fiziopatologic important în șocul septic.

NO-sintetaza inductibilă este un răspuns tisular specific adaptativ pentru conservarea fluxului microvascular în condiții de „activare vasculară”, stări cunoscute de a fi expresia vasoconstrictorilor de tip factor de activare plachetare și endotelina I.

NO inhibă agregarea plachetară, efect inhibat de administrarea simultană de L-arginină. **NO are un rol esențial în prevenirea trombozei renale induse de LPS.**

d. Semnalizarea maculei densa

Reabsorbția fluidului tubular de către macula densa activează feed-back-ul tubuloglomerular. Acesta funcționează după o ansă negativă pentru a regla Pgc ca răspuns la livrarea și reabsorbția fluidului tubular. O substanță derivată din macula densa mediază vasoconstricția arteriolei aferente adiacente, producând reducerea Pgc și a RFG. Acest

sistem este implicat în autoreglarea fluxului sanguin renal, reglarea axului renină-angiotensină și în homeostazia pe termen lung a fluidelor organismului și a presiunii arteriale. Mecanismul de transducție mediat de NO privește hemodinamica renală și funcționalitatea tubulară, contribuind la efectele mediate de NO asupra FSR, RFG și excreției de Na^+ .

NO sintetizat la nivelul maculei densa acționează ca o moleculă-semnal intercelulară care este eliberată în timpul reabsorbției tubulare și cuantifică vasoconstricția arteriolelor aferente. Marcarea prin imunofluorescență indirectă cu un anticorp policlonal anti NO-sintetază neuronală a arătat un semnal puternic în citoplasma maculei densa; este demonstrată transcripția ARNm pentru NO-sintetaza neuronală în macula densa. Inhibiția NO-sintetazei cu analogi de L-arginină se manifestă prin reducerea fluxului sanguin renal. Activarea pe termen lung a răspunsului de feed-back tubuloglomerular cu creșterea livrării de NaCl la macula densa contribuie la dependența de NO a hemodinamicii renale. Această dependență poate fi atribuită în parte producției de NO-sintetază neuronală.

e. Reglarea reninei de către oxidul nitric

Celulele juxtaglomerulare controlează axul renină-angiotensină-aldosteron prin controlul fiziologic al conversiei proreninei și secreției de renină.

Patru stimuli distincți mediază **eliberarea reninei**:

- senzorii de NaCl ai maculei densa;
- sistemul nervos simpatic;
- factorii umorali (AGT II, vasopresina, endotelina-1 și adenoza);
- modificările presiunii sanguine intrarenale.

Eliberarea este stimulată de creșterea cAMP intracelular și inhibată de creșterea Ca^{2+} citosolic. Semnalizarea paracrină este importantă în reglarea eliberării de renină.

NO derivat din endoteliu inhibă eliberarea de renină printr-un efect direct pe celulele juxtaglomerulare, efect mediat de cGMP (agenții care cresc acumularea de cGMP - FNA, nitroprusiatul, 8-bromo-GMP - inhibă eliberarea de renină). Nitroprusiatul și 3-morpholinossydnonium hidrocilorid (SIN 1), doi eliberatori diferiți de NO, inhibă tranzitoriul secreția de renină mediată prin stimularea activității guanilatciclazei solubile.

NO are un efect inhibitor direct pe eliberarea reninei din celulele juxtaglomerulare și un efect stimulator indirect mediat de modularea semnalelor aferente la aparatul juxtaglomerular.

f. Rolul oxidului nitric în medulara renală

Nitrovasodilatatoarele endoteliu-dependente (ca și cele independente) cresc concentrația GMPc în porțiunea medie a medulei interne.

NO derivat din endoteliu joacă un rol în relaxarea vasa recta, reglând fluxul sanguin medular. Acest proces implică **glomerulii juxtamedulari** care, în contrast cu structurile mai superficiale, posedă musculatură netedă în arteriolele aferente și eferente. Arteriolele aferente profunde sunt alcătuite din fibre de musculatură netedă acoperite de endoteliu. Eferentele juxtamedulare conțin mai mult mușchi neted decât eferentele din cortexul superficial, în timp ce vasa recta descendente sunt învelite de mușchi neted proximal și de o rețea de pericite contractile distal. Această rețea de țesut contractil și vasa recta bogate în endoteliu sunt dependente de NO pentru reglarea fluxului sanguin medular și a oxigenării. NO este sistemul reglator esențial pentru menținerea oxigenării medulare, zonă extrem de sensibilă la afectare hipoxică, datorită necesității ei energetice. **Reducerea FSR** este concordantă cu participarea NO la vasodilatația renală, în timp ce reducerea PO_2 indică un efect preferențial pe vascularizația medulară.

Reducerea conținutului de oxigen al medulei indusă de L-NMMA nu se observă după administrarea de vasoconstrictoare de tip norepinefrină sau endotelina-1, în ciuda reducerii comparabile a FSR: **vasoconstricția renală nu produce hipoxie medulară selectivă.**

Conținutul medular în oxigen are un rol esențial în **reglarea eritropoiezei**. Producția de eritropoietină este reglată de NO și GMPc. Nivelele serice de eritropoietină sunt semnificativ crescute de administrarea de nitroprusiat, în timp ce L-NAME produce o scădere semnificativă, corelată cu doza, ca răspuns la hipoxie.

g. Oxidul nitric și reglarea funcției tubulare

Creșterea TA cu 10 mmHg dublează natriureza = **natriureza de presiune**. Administrarea de vasoconstrictoare (AGT II) abolște dublarea natriurezei. NO modulează presiunea din medulară, deci participă la natriureza de presiune.

Alterarea hemodinamicii renale are un efect semnificativ asupra relației presiunea arterială/excreție de apă și Na^+ . Reducerea selectivă a fluxului sanguin medular prin infuzia de L-NAME în spațiul interstițial medular renal determină reducerea presiunii fluidului interstițial și scăderea excreției de Na^+ . Reducerea excreției de Na^+ în timpul inhibiției sintezei NO este asociată cu reducerea semnificativă a presiunii interstițiale hidrostatice renale. Blocada NO reduce fluxul sanguin și presiunea interstițială fără a altera fluxul cortical superficial sau presiunea arterială medie.

NO reglează răspunsul renal la **expansiunea lichidului extracelular**; acțiunea sa se manifestă la nivelul TCP, fiind mediată prin FNA.

Activarea guanilatciclazei de către FNA modulează transportul tubular al apei și Na^+ .

FNA, prin messengerul său secund cGMP, inhibă reabsorbția electrogenă a Na^+ prin reducerea deschiderii unui canal cationic localizat în membrana apicală.

cGMP inhibă canalul cationic și implicit, reabsorbția Na^+ prin două mecanisme:

- un mecanism independent de fosforilare, prin legarea de un receptor modificat alos-teric de pe proteinele canalului sau de o subunitate reglatoare;
- un mecanism reprezentat de inhibiția canalului prin activarea proteinkinazei cGMP-dependente care, prin proteina Gi fixatoare de GTP, realizează efectul inhibitor. Compuși care activează guanilatciclaza solubilă (nitroprusiatul) inhibă activitatea canalelor apicale de Na^+ , ceea ce sugerează că NO poate exercita un efect natriuretic direct.

La nivelul epiteliului renal tubular există posibilitatea sintezei de NO endogen.

Metabolismul tubular al L-argininei poate fi relevant pentru biologia NO prin faptul că sinteza L-argininei se produce la rate semnificative în tubul proximal. Rinichii extrag L-citrulină derivată din metabolismul intestinal al L-glutaminei și o convertesc stoichiometric în L-arginină. Această cale este sursa majoră endogenă de L-arginină pentru organism. Enzimele de sinteză sunt **argininosuccinatsintetaza (ASS)** și **liaza (L)**, iar enzimele catabolizante sunt **arginaza (A)** și **ornitina aminotransferaza (OAT)**. ASS și L se găsesc exclusiv în cortex, în special în citosolul tubului proximal. L-arginina produsă de tubul contort proximal este eliberată în sângele cortical, în timp ce L-arginina produsă în porțiunea dreaptă a tubului proximal este folosită local pentru producerea ureei și a ornitinei; ornitina poate fi folosită pentru sinteza poliaminelor, având un rol în menținerea integrității celulare, în special la nivelul țesuturilor medulare expuse la hipertonicitate și oxigenare redusă. Sinteza L-argininei renale este dependentă de L-citrulina filtrată în exces. Abilitatea rinichiului de a sintetiza L-arginină (substratul pentru sinteza de NO) din L-citrulină poate determina excesul sau deficiența producției de NO. În IRC, sinteza de L-arginină este inhibată; concordant cu acest fenomen, nivelele plasmatiche crescute de L-citrulină sunt una din anormalitățile aminoacizilor plasmatici din IRC. A și OAT se găsesc în cortexul profund și medula externă. Producție semnificativă de uree și L-ornitina a fost demonstrată în tubul contort proximal.

Fluxul L-argininei între ficat, rinichi și alte țesuturi este determinat în parte de activitatea **proteinelor căraș specific**. S-a izolat o familie de trei aminoacizi transportori. Fiecare este caracterizat de afinități diferite pentru substrat și rate diferite pentru transport. Acești transportori derivă din două gene distincte. Au fost denumiți "mouse cation aminoacid transporter" MCAT-1, MCAT-2A (hepatocit) și MCAT-2B (macrofage). Pe lângă inhibarea NO sintetazelor, abilitatea derivaților farmacologici sau endogeni de L-arginină de a bloca producția de NO poate fi datorată capacității lor de a inhiba competitiv transportul L-argininei de-a lungul membranelor plasmatic.

h. Rolul oxidului nitric în fiziopatologie**(1) Oxidul nitric și hipertensiunea**

Endoteliul poate afecta adezivitatea, agregabilitatea plachetară, tonusul mușchiului neted vascular și creșterea acestuia. În vasele hipertensive eliberarea factorilor relaxanți și

reactivitatea musculaturii netede la acțiunea acestora pot fi reduse, în timp ce reactivitatea la factorii contractili derivați din endoteliu, ca endotelina I, sunt crescuți.

Administrarea sistemică de L-NMMA sau L-NNA crește presiunea arterială medie, efect care poate fi inhibat competitiv de L-arginină, dar nu și de D-arginină. NO produs în peretele vascular este de origine endotelială; modularea sintezei este controlată, parțial, de NO-sintetaza neuronală și inductibilă. Vasodilatația neurogenică survine prin influx de la nervii vasodilatatori nonadrenergici noncolinergici; este dovedită prezența NO-sintetazei neuronale în nervii perivasculari. HTA observată după blocada NO poate fi explicată prin împiedicarea eliberării NO din nervii „nitroxidergici”.

Oxidul nitric are rol important și în controlul TA pe termen lung, în homeostazia fluidelor organismului. Expresia NO sintetazei neuronale este detectată în centrii reglatori ai sistemului nervos autonom, glanda pituitară, medulosuprarenală, porțiuni distale ale nefronului și macula densa. Eliberarea NO din celulele endoteliale glomerulare și din celulele mezangiale și modularea NO-indusă a tonusului arteriolar aferent și eferent participă la controlul RFG. La nivelul cordului, NO modulează eliberarea FNA; la nivelul aparatului juxtaglomerular al nefronului NO influențează eliberarea de renină. Miocitele cardiace posedă forme inductibile și constituționale de NO-sintetază.

În HTA esențială apar modificări în reactivitatea vasculară la vasodilatatoarele endoteliu-dependente; nu toate paturile vasculare sunt afectate similar. Relaxarea endoteliu-dependență este împiedicată la nivelul aortei, carotidei și a arteriolelor cerebrale și mezenterice. În circulația coronară, aceste defecte sunt mai puțin pronunțate.

Oxidul nitric contribuie la remodelarea pereților vasculari, la proliferarea mușchiului neted vascular, participând la **consecințele biologice ale HTA cronice**.

Blocada EDRF/NO pe termen lung determină modificări cronice ale peretelui vascular și afectarea organelor țintă. Rolul NO este evident în răspunsul vascular la hipertensiunea volum-mediată, nu și în hipertensiunea indusă de vasoconstrictoare. Împiedicarea răspunsului endotelial la presiuni înalte de perfuzie este marca fazei accelerate sau maligne a unei HTA. Creșterea excreției renale de NO_2^- și NO_3^- este un răspuns fiziologic la încărcarea cu sare. Creșterea sintezei de NO ca răspuns la încărcarea cu sare reprezintă sinteza de NO la nivelul maculei dense care contribuie la răspunsul de feedback tubuloglomerular. Reducerea sintezei de NO poate contribui la modelele genetice ale HTA sensibile la sare. Încărcarea cu sare la animalele rezistente la sare activează sinteza de NO, în timp ce animalele sensibile nu răspund prin creșterea sintezei de NO.

Există inhibitori endogeni ai căii L-arginină-NO. Compușii metilați de L-arginină, ca N-dimetilarginina asimetrică și L-NMMA au fost detectate în sângele uman și în supernatantul celulelor endoteliale. Acumularea acestor compuși reprezintă un factor important în patogenia HTA. Dimetilarginaza, o enzimă importantă în metabolismul acestor compuși, este prezentă în rinichi. Nivele crescute ale acestor compuși sunt prezente în IRA. Este astfel sugerată contribuția clearance-ului redus al inhibitorilor endogeni ai NO în instalarea HTA cronice.

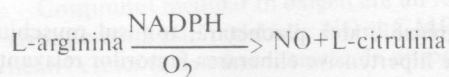
(2) Oxidul nitric în ateroscleroză și hipercolesterolemie

Vasele aterosclerotice la om și la animal scad vasorelaxarea dependentă de NO. Acetilcolina determină mai degrabă vasoconstricție decât vasodilatație în arterele aterosclerotice la om.

5. Reglarea NO-sintetazelor în condiții patologice

Oxidul nitric mediază funcții diverse, ca menținerea homeostaziei volumice și presiionale, neurotransmisia și imunitatea.

Sinteza NO din L-arginină este catalizată de NO-sintetaze. Această reacție necesită oxigen și NADPH. L-citrulina, care este produsă în cantități echimolare cu NO, poate apoi trece prin ciclul ureei pentru a regenera L-arginina.



a. NO sintetazele (NOS)

Sunt apoenzyme cu cel puțin trei izoforme, fiecare din ele catalizând reacția de producere a NO din L-arginină. Conțin o porțiune oxidativă la capătul amino-terminal - care este cunoscut ca fixator al hemului - și o porțiune reducătoare la capătul carboxi-terminal. Tetrahidrobiopterina și hemul prostetic (feroprotoporfirina IX) sunt cofactori necesari în reacția de oxidare de la L-arginină la NO și L-citrulina.

(1) Doi dintre constituenții familiei NOS, NOS **neuronala** (NOSn) și **endotelială** (NOSe) sunt localizate pe cromozomii 12 și respectiv, 7. Creșterea Ca^{2+} stimulează fixarea temporară a complexului Ca-calmodulină de NOS. Această fixare determină o modificare conformațională a proteinei NOS, permițând trecerea electronilor din NADPH în porțiunea reducătoare, la situsul hemului catalitic din porțiunea oxidativă.

Izoenzimele sunt activate de creșterea concentrației Ca intracelular; activitatea lor este tranzitorie.

(2) NOS **inductibilă** (NOSi) nu este activată de modificările Ca sau de sinteza ARNm. Inducția expresiei NOSi de către lipozaharide sau citokine se produce în ore și durează zile. Inducerea NOSi produce NO în cantități mari. Gena distinctă este localizată pe cromozomul 17.

b. NOS neuronală

Gena pentru NOSn este formată din 29 de exoni și 28 de introni, cuprinzând aproximativ 200 kb. Situsurile de inițiere și terminare a translației sunt localizate pe exonul 2, respectiv 29.

ARNm transcriptaza pentru NOSn a fost detectată în sistemul nervos central și periferic, în sistemul nonadrenergic noncolinergic, macula densa a rinichiului, medulosuprarrenală, mușchiul scheletic, celulele B pancreatice, testicul.

c. NOS endotelială

Este formată din 26 exoni și 25 introni, cuprinzând aproximativ 21 kb din ADN uman genomic. În celulele vasculare endoteliale umane producția de NO este semnificativ supresată de hipoxie. Tratamentul cu TNF- α destabilizează scurtarea ARNm al NOSe, scurtând durata de înjumătățire de la 48 ore la 3 ore în celulele endoteliale vasculare.

d. NOS inductibilă

Ocupă 37 kb și constă din 26 exoni și 25 introni. Multe celule pot exprima NOSi sub stimulare adecvată de către citokine: celulele vasculare ale musculaturii netede, macrofagele, celulele mezangiale, epiteliul renal tubular, miocitele cardiace, megacariocitele, celulele endoteliale.

e. NO în fiziologia umană**(1) Reglarea fluxului sanguin și a presiunii**

Nitratii vasodilatatori constituie o sursă exogenă de NO. Descoperirea că EDRF (NO endogen) este eliberat de endoteliul vascular a dus la concluzia că forțele tonice vasodilatatoare sunt esențiale în reglarea fluxului sanguin și a tensiunii. Acest efect vasodilatator al NO pare să fie menținut prin stimuli fizici ai fluxului pulsatil și stressul parietal al celulelor endoteliale vasculare. NO eliberat din sistemul nonadrenergic noncolinergic și/sau din celulele epiteliale contribuie la reglarea fluxului vascular în plămâni și rinichi (feed-back tubuloglomerular).

(2) Neurotransmisia

Stimularea receptorului excitator tip N-metil-D-aspartat-glutamat determină formarea NO. În hipocamp, stimularea receptorului tip NMDA glutamat din neuronii postsinaptici duce la sinteza NO care acționează la nivelul neuronului presinaptic pentru a modula neurotransmisia. Modularea interacțiunii neuronale este baza formării memoriei. În tractul gastrointestinal NO mediază relaxarea musculară și este un component important al motilității intestinale.

(3) Homeostazia fluidelor organismului

NO are rol fundamental în homeostazia fluidelor organismului. NOSn este localizată la nivelul maculei densa unde participa la feed-back-ul tubuloglomerular. Perfuzarea

maculei densa cu L-NMMA (inhibitor competitiv al NOS) reduce presiunea hidrostatică din capilarul glomerular. Perfuzia maculei densa cu soluție de NaCl contractă aferenta, constricție accentuată prin adăugarea de L-NAME (alt inhibitor al NOS) în perfuzatul tubular. **NO acționează ca mesager intracelular, contracarând constricția arteriolară întâlnită în fluxurile tubulare ridicate cu solviți în cantitate mare.**

(4) Imunitatea și inflamația

Producerea NO de către macrofage este primul mecanism de apărare împotriva bacteriilor și a celulelor tumorale. Activarea macrofagelor prin citokine sau lipopolizaharide induce expresia NOSi și generare de NO. Difuziunea NO în celulele patogenice duce la inactivarea enzimelor care conțin fier, esențiale în lanțul respirator mitocondrial, metabolismul oxidativ și sinteza ADN/ARN. **Inducerea NO în stările inflamatorii este un mecanism primar de apărare care se însoțește de lezarea celulei gazdă.**

f. NO în stările patologice

(1) Hipertensiunea

Administrarea de inhibitori ai NOS generează hipertensiune. NO sintetazele sunt factori patogeni ai HTA. Totuși, studiile genetice nu au demonstrat o contribuție genetică a NOS endoteliale în HTA esențială.

(2) Ateroscleroza

Vasele aterosclerotice reduc relaxarea indusă de NO. Lipoproteinele cu densitate joasă împiedică, după oxidare, relaxarea endotelium-dependentă. LDL oxidate (toxice endoteliale) intră direct via receptori celulari de suprafață sau pot fi modificate din LDL native fixează în celulele endoteliale. Ele scad transcrierea ARNm pentru NOS și inactivează NO.

(3) Accidentul vascular cerebral

Efectele citotoxice ale NO pot fi implicate în distrucția neuronală secundară ischemiei cerebrale postocluzie. Această neurotoxicitate este mediată în mare parte de glutamat, activator al NOS. Producerea neuronală de NO mediază afectarea tisulară după ischemie, dar NO derivat din endotelium este necesar pentru a menține perfuzia tisulară. Un inhibitor selectiv al NOSn poate fi util în reducerea afectării ischemice după accidentul vascular cerebral.

(4) Sepsisul

Hipotensiunea corelată cu reducerea rezistenței vasculare periferice se întâlnește în sepsisul bacterian și la pacienții care primesc tratament cu IL-2 pentru cancer. Această vasodilatație reflectă creșterea sintezei de NO ca răspuns la stimularea prin citokine. Inducția NOSi reprezintă o componentă majoră a hipocontractilității miocardice și vasculare din sepsis. Tratamentul cu blocați ai NOS (compuși substituiți de L-arginină) restabilește valorile TA în șocul septic, dar determină o creștere a mortalității. Această lipsă de beneficiu este explicată prin utilitatea NO în menținerea perfuziei tisulare în organele vitale. Creșterea presiunii sanguine și reducerea presiunii tisulare de perfuzie se corelează cu creșterea dozei de antagonist NOS. Antagoniștii selectivi ai NOSi sunt agenți terapeutici potenți în tratamentul șocului septic.

Concluzii

Oxidul nitric este un mesager integral în multe sisteme fiziologice. Sinteza sa este catalizată din L-arginină de către NOS (un grup de izoenzime având fiecare un sistem distinct de reglare și distribuție diferită în țesuturile organismului). Descoperirea inhibitorilor de NOS deschide perspective promițătoare în tratamentul accidentului vascular cerebral și al sepsisului. Aprofundarea studiilor asupra reglării NOS va crește înțelegerea unor procese patologice ca HTA, ateroscleroză, infecție și imunitate.

J. INTERMEDIARII REACTIVI DE OXIGEN (IRO)

Oxigenul, indispensabil vieții, este folosit:

- ca acceptor terminal de electron în respirația mitocondrială;
- în sinteza moleculelor biologice esențiale (neurotransmițători, hormoni, eicosanoizi) pentru oxidările controlate;
- în detoxifierea compușilor endo- și exogeni.

Radicalii de O_2^- sunt toxici, fiind implicați în patogenia multor procese patologice.

1. Definiție

Radicalii liberi sunt caracterizați prin structura chimică instabilă și reactivă.

a. **Radicalul liber O_2^- și nonradicalul H_2O_2** sunt produși în timpul metabolismului normal. Producerea lor excesivă afectează țesuturile cu generare de radicali liberi hidroxil ($HO^\cdot$) înalt reactivi în prezența ionilor catalitici cupru și fier.

b. **Superoxiddismutaza (SOD)** - este o enzimă care catalizează reacția de formare a H_2O_2 și O_2 din superoxid.

c. **Oxigenul singular ($1O_2$)**, o stare energetică înaltă a O_2 , joacă un rol important în biochimia IRO.

Acești patru IRO, dintre care doi sunt radicali liberi, derivă din multe surse celulare. Cele mai multe din aceste căi metabolice reprezintă „pauze” sau „deschideri” în fluxul normal strâns de electroni din celule. Aceste căi sunt caracterizate prin faptul că permit electronilor să reacționeze cu oxigenul molecular pe calea lanțului de transport mitocondrial. Transportul electronilor pe această cale este eficient și este responsabil de majoritatea IRO produși celular.

Coenzima mitocondrială Q, ubiquinona și complexe lor enzimatică sunt situsurile principale de pierdere de electroni care convertesc oxigenul molecular la O_2^- .

O componentă adițională minoră a transportului de electroni care se produce la nivelul reticulului endoplasmic (poate forma redusă a NADPHcitocrom P450 reductaza) poate pierde electroni. Această cale este importantă în special în celulele lipsite de ADN mitocondrial.

2. Biochimie

O_2^- reacționează aproape exclusiv ca agent reducător. Intră în celule prin canale ca anion. H_2O_2 trece de asemenea prin membranele celulare. Reacția dintre O_2^- și H_2O_2 se produce la o rată extrem de joasă, fiind crescută semnificativ de ionii de Cu și Fe. Cunoscută ca **reacția Fenton**, această reacție catalizată de metale produce $HO^\cdot$. Ionii de metal Fe(III) sau Cu(II) sunt reduși chimic de O_2^- la Fe(II) sau Cu(I). Ionul redus de metal reacționează cu H_2O_2 pentru a forma $HO^\cdot$. Reducerea ionului de metal poate fi realizată și de alți agenți: ascorbatul, sulfhidrilii, paraquatul.

Un aspect unic al reactivității $HO^\cdot$ este potențialul de a îndepărta un H de pe molecula țintă sau de a-l adăuga direct. Oxigenul molecular, reacționând cu o moleculă hidroxil redusă și cu apa, generează radicalii liberi peroxil ($HO^\cdot$). Radicalii peroxil inițiază un lanț de reacții cu generare în continuare de peroxizi. Această propagare în lanț este un mecanism molecular subiacent modificărilor chimice extensive care poate urma producției mari de IRO. O reacție în lanț este propusă și pentru O_2^- . O varietate largă de radicali, direct sau prin intermediul glutatationului redus (GSH) pot transfera electronul lor neperche la oxigenul molecular, formând O_2^- . O_2^- poate participa la reacții în lanț implicând GSH cu sau fără alt agent redox, convertind glutatationul redus la glutatation oxidat și O_2 la H_2O_2 mult în exces față de aportul inițial de IRO. Acest fenomen este o injurie oxidativă pentru celulă, cheltuind rezervele de energie și capacitatea de reducere. Este necesară superoxididismutaza (SOD) pentru a menține sub control acest proces. Pe această cale, GSH și SOD sunt legate în funcția antioxidantă, iar SOD, reacționând cu O_2^- , poate realiza protecție generală împotriva reacțiilor cu radicali din celulă.

3. Măsurarea IRO

Tehnicile utilizate includ:

- rezonanța paramagnetică cu α -fenil- θ -butil nitronă;
- cuantificarea cromatografică de înaltă performanță (folosind reacția dintre IRO și salicilat pentru a forma produși acizi dihidroxibenzoici);
- reducerea de către IRO a fericitocromului c.

4. Producția endogenă de IRO

Fagocitele „profesioniste” - neutrofilele și monocito-macrofagele - posedă un complex enzimatic - NADPH oxidaza - capabilă să catalizeze reducerea oxigenului molecular O_2 .

După activarea fagocitelor de către: microorganisme opsonizate, factorul de complement C5a, leucotriena B4, formil-metionil-leucil-fenilalanină derivată din bacterii, producția IRO este accelerată și contribuie la activitatea bactericidă a acestor celule. Activarea NADPH oxidazei translocă componentele citosolice la membrana plasmatică, unde formează un complex enzimatic activ. Una dintre componentele legate de membrane în fagocite a fost identificată ca fiind un citocrom cu potențial scăzut tip b558 (heterodimer compus din două subunități de 22 și 91 kd). Legătura dintre NADPH și citocromul b558 este o flavoproteină. Proteina fixatoare de GTP acționează ca declanșator al transportului de electroni. După activarea celulară, consumul de oxigen molecular crește datorită:

- producției de IRO din oxigenul molecular;
- ratei de oxidare a glucozei via shuntul hexozomonofosfaților.

NADPH generează electronul pentru producerea IRO; producerea de NADP^+ este crescută în continuare de un sistem glutathion-dependent care folosește NADPH pentru a detoxifica H_2O_2 prin reducerea la apă.

Mieloperoxidaza catalizează oxidarea Cl^- celular pentru a produce acidul hipocloros, agent oxidant reactiv. O parte din acidul hipocloros reacționează cu aminele de greutate moleculară joasă pentru a forma cloraminele. Reacția cu taurina generează un produs relativ netoxic, în timp ce reacțiile cu amoniacul sau spermidina generează cloramine lipofile toxice.

În rinichi **generarea IRO** prin sisteme de oxidaze membranare are loc în **celulele endoteliale, mezangiale, epiteliale tubulare**.

Funcția fiziologică majoră a lanțului respirator în fagocite este distrucția microorganismelor invadante: bacterii, fungi, leishmania, toxoplasma, schistosomele și altele.

Importanța NADPH oxidazei pentru generarea IRO în granulocite este ilustrată de boala granulomatoasă cronică, maladie rară, dobândită a fagocitelor în care producția alterată a IRO duce la o creștere a susceptibilității la infecții bacteriene sau fungice. Boala cronică granulomatoasă este produsă de un defect în oricare din cele patru componente ale NADPH oxidazei. Transmiterea **X-linkată** a bolii se întâlnește la aproximativ 65% din pacienți și rezultă din mutații ale genei care codifică gp91-phox (una din cele două subunități ale citocromului b558, capătul terminal al fagocitoxidazei-phox). Restul de 35% din bolnavi moștenesc boala **autosomal recesiv** ca rezultat al mutațiilor în genele care codifică restul componentelor oxidazei: p22-phox (a doua subunitate a citocromului b558 pe cromozomul 16), p47-phox (cromozomul 7) și p67-phox (cromozomul 1).

Alterarea farmacologică a metabolismului oxidativ al fagocitelor este posibilă azi prin folosirea interferonului gamma recombinant. Fagocitele provenite de la pacienți cu boală granulomatoasă cronică citocrom b-pozitivă autosomal recesivă răspund la interferon gamma prin creșterea producției de IRO. Enzimele celulare care sunt implicate în producerea IRO sunt: xantinoxidaza, ciclooxigenaza, NO-sintetaza și lipooxigenaza.

Fiecare din aceste enzime permit transformarea oxigenului molecular prin acceptare de electroni la nivel mitocondrial. Xantinoxidaza generează O_2^- prin reducerea univalentă a oxigenului molecular. Originea xantinoxidazei explică injuria ischemică renală. Proteazele Ca^{2+} -dependente activate în celulele anoxice sau hipoxice atacă xantindehidrogenaza, convertind-o (prin proteoliză limitată) într-o proteină cu rol enzimatic diferit. Xantindehidrogenaza produce NADH, iar xantinoxidaza generează O_2^- . După conversia dehidrogenază $\rightarrow$ oxidază, oxigenul molecular va fi folosit pentru producerea IRO. Simultan, în celula anoxică/hipoxică nivelul ATP scade ca urmare a consumului, asigurând alimentarea adecvată cu substrate purinice pentru xantin și hipoxantinoxidază. Această cale joacă un rol esențial în leziunea din reperfuzia postischemică. Este dovedită capacitatea xantinoxidazei exogene și a hipoxantinei de a realiza aspecte similare afectării tisulare induse de IRO.

Mulți compuși sunt convertiți, prin conjugarea cu glutathionul (catalizată de glutathion S-transferaze) la metaboliți inerti sau toxici. Rinichiul este principalul organ țintă pentru

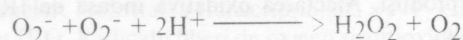
compuși astfel metabolizați. Toxicitatea renală selectivă poate fi explicată de capacitatea rinichiului de a acumula intermediari S-conjugați și de a activa acești intermediari la compuși toxici. În timpul transformării bioenzimatice se formează radicali liberi ai multor toxine metabolice.

5. Mecanisme de apărare împotriva IRO

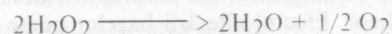
În contrast cu rolul defensiv al IRO produs de fagocite, o consecință a metabolismului este potențialul de distrucție autocrină a fagocitelor și afectare paracrină a altor tipuri de celule în special ale celor endoteliale. Producția IRO este ținută sub control prin efectul combinat al enzimelor protectoare și antioxidanți endogeni.

a. Enzime implicate în metabolismul IRO

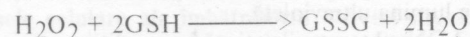
(1) Superoxiddismutaza (SOD)



(2) Catalaza



(3) Glutation peroxidaza



Celulele aerobe conțin cantități diferite din trei **enzime antioxidante principale**: SOD, catalaza și glutathion peroxidaza.

b. SOD: grup de metaloenzime care catalizează trecerea O_2^- toxic la O_2 și H_2O_2 . Există trei forme ale SOD: CuZnSOD, MnSOD și SOD extracelulară. Primele două sunt importante în apărarea tisulară față de toxicitatea IRO, în special în rinichi. Doar Cu reglează activitatea funcțională. Restricția Cu din dietă afectează rapid funcția catalitică a enzimei în numeroase țesuturi. Un rol similar are și MnSOD. SOD recombinante pot atenua parțial scăderea RFG din insuficiența renală ischemică. Rolul SOD extracelular este neclar. Date experimentale arată că deficiența sau excesul de CuZnSOD induce o dezechilibrare a reglării producției de IRO care contribuie la modificări neurodegenerative (scleroza laterală amiotrofică, boala Parkinson, maladia Alzheimer).

c. Glutation peroxidaza celulară: proteină tetramerică compusă din patru subunități identice, fiecare conținând un atom de seleniu, care funcționează ca un complex ce convertește hidroxiperoxizii lipidici toxici la alcooli grași. Aceeași structură se întâlnește și la glutathion peroxidaza plasmatică, o proteină glicozilată distinctă de enzima celulară. Ambele enzime catalizează reducerea H_2O_2 și a unor hidroperoxizi organici de către glutathioni. A treia glutathion peroxidază, numită fosfolipid hidroperoxid glutathion peroxidază, este o selenoproteină monomerică membranară care distruge hidroperoxizii lipidici esterificați.

Un antioxidant celular puternic este **glutathionul tripeptidic**, esențial pentru menținerea thiolilor proteinelor și altor antioxidanți, ca ascorbatul și alfa-tocoferol, pentru schimbul thiol-disulfid, stocarea și transferul cisteinic, reducerea ribonucleotidelor pentru a forma deoxiribonucleotidele precursori ale ADN. Pierderea a mai mult de 90% din glutathionul tripeptidic intracelular este incompatibilă cu integritatea celulară. Glutathionul tripeptidic mitocondrial este principalul apărător împotriva stresului oxidant fiziologic (producția de IRO generată de respirația celulară). Homeostazia glutathionului tripeptidic este reglată de ficat, plămân și rinichi. Glutathionul tripeptidic este prezent în toate țesuturile de mamifere dar are o importanță specială pentru organele cu expunere intensă la toxine exogene, ca ficatul și rinichiul.

d. Acidul uric sau uratul este și un **antioxidant selectiv** capabil să reacționeze cu HO^* și cu acidul hipocloros pentru a forma produși finali: alantoat, glioxilat, oxalat sau uree.

Uratul:

- protejează împotriva alterărilor de reperfuzie induse de fagocitele activate;

- previne inactivarea oxidativă a enzimelor endoteliale ca ciclooxygenaza și enzima de conversie a angiotensinei;
- conservă abilitatea endoteliului de a media dilatația vasculară în fața injuriei oxidative.
- e. Toate căile de apărare antioxidantă ale organismului sunt dependente de **aportul adecvat de seleniu, cupru, zinc și mangan**; la un aport scăzut se acumulează IRO.
- f. Există două clase generale de **antioxidanți: hidrosolubili**, ca acidul ascorbic și **liposolubili**, ca vitamina A și E. Endoteliul și alte tipuri celulare sunt protejate de afectarea prin IRO de feritina care sechestrează fierul. Unele clase de **agenți terapeutici** au demonstrat și un efect antioxidant: blocanții canalelor de calciu, heparina și captoprilul.

6. Efectele biologice ale IRO

Acești compuși se produc la rate care depășesc capacitatea mecanismelor antioxidante celulare de apărare de a detoxifica acești produși. Afectarea oxidativă indusă de IRO afectează acizii nucleici, proteinele și lipidele.

a. Mecanism

IRO atacă acizii nucleici producând modificări caracteristice ale bazelor 5-hidroxi-metiluracil, 8-hidroxiguanina și dihidrothimin glicol. Efectul alterării bazelor poate fi dramatic. 8-hidroxiguanina determină erori de polimerizare și mutații în catena nou transcrisă. Deși 8-hidroxiguanina este produsă prin atac al HO^- , ea se formează și sub acțiunea oxigenului liber produs, de exemplu, de lumina ultravioletă.

b. Modificările bazelor sunt evidente în ADN-ul țesuturilor țintă în condiții care pre-dispun la dezvoltarea neoplasmelor maligne și sunt corelate cu inițierea cancerului. După faza S a ciclului celular, procesele de reparare ale ADN trebuie să recunoască aceste erori de replicare înainte de metafază, altfel se produce o alterare permanentă a codului genetic al celulei fiice.

c. Afectarea oxidativă a proteinelor generează modificări în structura, stabilitatea și funcția lor.

Se produc alterări cumulative în **structura și antigenitatea proteinei** sau modificări imediate ale **funcției proteinei**, ca afectarea statusului redox al unei enzime cu activarea sau inhibarea ei. Exemple sunt reprezentate de glutaminsintetaza, α 1-antiproteaza și LDL nativ. Oxidarea reziduurilor aminoacidice dintr-o subunitate a glutaminsintetazei inactivează enzima. O consecință a acestei inhibiții este acumularea de glutamat, substratul enzimei. Deoarece glutamatul este o neurotoxină, IRO au fost implicați în neurotoxicitatea glutamatului la instalarea injuriei de ischemie-reperfuzie din accidentul vascular cerebral acut. Oxidarea unui singur rest de aminoacid din situsul catalitic inhibitor activ al α 1-proteazei inactivează proteina, lăsând proteazele libere la sediul inflamației tisulare. Oxidarea LDL nativ la sediul leziunii aterosclerotice este un exemplu despre cum modificări discrete ale proteinelor (în acest caz apolipoproteina B-100) afectează intens funcția celulară. IRO derivați din lipooxigenazele endogene joacă un rol critic în generarea de LDL oxidat în peretele vascular.

Oxidarea IRO-mediată se poate produce și printr-o reacție în lanț inițiată de cantități minime de IRO. Această reacție progresivă poate fi inhibată de antioxidanți intracelulari. Tratatamentul cu IRO al celulelor determină depleție celulară de glutathion tripeptidic și deficit de S-thiolare a numeroase proteine celulare. S-thiolarea proteinelor este un răspuns metabolic important la insulta celulară oxidantă.

d. Datorită faptului că activitatea unor tirozinkinaze și fosfataze poate fi afectată de statusul lor redox, a fost propusă posibilitatea ca IRO generate endogen să altereze formarea fosfotirozinei și astfel să **modifice funcția de mesager inter sau intracelular**. Expunerea granulocitelor umane la oxidanți exogeni ca diamida induce fosforilarea marcată a tirozinei. IRO pot regla tirozinfosforilarea în fagocite prin efect asupra kinazelor sau fosfatazelor sensibile la oxidare. IRO pot stimula producerea de inozitol 1,4,5-trisfat dependent de tirozinkinază pentru a induce semnale de la concentrația intracelulară de Ca^{2+} . Inducția tirozinfosforilării prin IRO este cauza multor efecte pleiotrope ale acestora în celule.

e. IRO au efect asupra proteinelor implicate în **transcripția și reglarea genelor**.

TNF- α are efect citotoxic și de inducție a genelor pe diverse tipuri celulare. Sistemul de transport electronic mitocondrial induce citotoxicitatea TNF- α , prin formarea IRO. Intermediarii derivați din mitocondrii sunt citotoxici, acționând și ca transductori de semnal pentru expresia genelor indusă de TNF- α .

Activarea factorului nuclear kB (NF-kB), cu rol important în transcripția genelor indusă de TNF, este blocată prin interferență cu sistemul de transport electronic mitocondrial. Celulele care nu au lanț respirator mitocondrial sunt rezistente la citotoxicitatea indusă de TNF- α . Inhibitorii mitocondriali, ca actinomicina A, cresc generarea IRO și potențează activarea NF-kB declanșată de TNF- α . **Mitocondria este sursa de IRO; aceasta acționează ca moleculă mesager secund și mediatori comuni ai căilor citotoxicității TNF- α și ai reglării genelor.** Activitatea transcripțională a NF-kB, este rapid activată de tratamentul celulelor cu IRO. Radicalii liberi de oxigen și antioxidanții ca pirolidinditiocarbamatul și derivații de cisteină ca N-acetil-L-cisteina, inhibă activarea NF-kB indusă de ARN dublu catenar, esterul forbol, TNF- α , IL-1 sau LPS. Diverși agenți pot activa NF-kB printr-un mecanism comun cu activarea sintezei IRO. IRO servește ca mesager care mediază direct sau indirect eliberarea subunității inhibitoare I-kB din NF-kB.

f. Modificarea pe termen lung a proteinelor de către IRO a fost implicată în **mecanismele celulare ale îmbătrânirii**. Nivelul stressului oxidativ în celule crește cu vârsta și se corelează cu speranța de viață la mamifere.

Lipofuscina sau pigmentul îmbătrânirii este un pigment de culoare închisă cu autofluorescență puternică, care se acumulează cu vârsta, în special în țesutul neuronal. Se formează în lizozomii secundari prin întrepătrunderea a două procese: producția de IRO de către mitocondrii și degradarea autofagocitară din lizozomii secundari. H_2O_2 din mitocondrie difuzează în lumenul lizozomilor secundari care conțin fier derivat din structurile celulare degradate intralizozomal. Interacțiunea dintre Fe și H_2O_2 determină, prin reacția Fenton, generarea de HO^* care induce formarea de lipofuscina. Reacțiile IRO și proteoliza sunt implicate în turnoverul constituenților celulari. Proteinele oxidate sunt „marcate” pentru dispunere prin conjugare cu ubiquitina și „recunoscute” de căile de degradare din mitocondrii și citosol. Îmbătrânirea celulei este corelată cu reacțiile IRO, în timp ce activitatea proteazică scade. Rezultatul este creșterea gradului de degradare lizozomală inefficientă și acumularea de proteine neprelucrate, ca lipofuscina.

g. Peroxidarea lipidică este lanțul oxidativ inițiat de IRO al lipidelor nesaturate din membrane. Membranele cele mai susceptibile la oxidare sunt cele care posedă duble legături carbon-carbon. Producții peroxidării lipidice sunt difuzibili și pot determina afectarea patologică la distanță de locul atacului IRO. Proteinele membranare endogene pot cataliza peroxidarea lipidică.

Supraproducția de peroxizi lipidici interferează cu **reglarea unor căi metabolice**. Producții de peroxidare lipidică pot interacționa cu mesagerii celulari produși de oxidarea controlată a acidului arahidonic, ca prostaglandinele și leocotrienele. Malondialdehida reacționează cu LDL și acizii nucleici, modulând pompele ionice ca Na^+K^+ -ATP-aza, homeostazia intracelulară a calciului și funcția autocrină.

Producții de peroxidare lipidică sunt îndepărtați de enzime ca fosfolipaza A₂. Radicalii de oxigen modifică lanțurile acil ale lipidelor membranare prin peroxidare lipidică a lanțurilor nesaturate și astfel, starea fizică a membranei, care devine rigidă și cu fenestrații.

Gradul de peroxidare lipidică poate fi măsurat prin determinare optică la 233 nm pentru cuantificarea dienelor conjugate ca peroxizi lipidici și prin măsurarea produșilor de reacție ai acidului tiobarbituric

7. Intermediarii reactivi de oxigen și fiziopatologia renală

Înțelegerea biochimiei IRO permite aprofundarea fiziopatologiei acestora la nivel renal. IRO sunt implicați în patogenia leziunilor inflamatorii, metabolice și toxice, în injuria de reperfuzie după ischemie, în carcinogeneză, îmbătrânire și ateroscleroză.

a. Toți IRO sunt implicați în **afectarea glomerulară**. Neutrofilele activate și monocitele sunt efectorii majori ai insuficienței renale de cauză glomerulară; neutropenia conferă protecție semnificativă pentru modificările funcției glomerulare în instalarea leziunii inflamatorii. Moleculele de adeziune și citokinele/integrinele derivate din fagocitele activate contribuie la disfuncția microvasculară, în parte prin mecanisme modulate de IRO. Adeziunea fagocitară este implicată în leziunea tisulară: anticorpii neutralizanți antiadeziune moleculară leucocitară pot atenua disfuncția microvasculară în diferite organe și conferă protecție împotriva toxicității celulare induse de IRO.

Mecanismele prin care formarea IRO determină leziuni morfologice și modificări ale permeabilității glomerulare, fluxului sanguin și ratei de filtrare sunt: alterări directe și indirecte ale celulelor locale, cum ar fi mezangioliza; generarea IRO ca răspuns la unii stimuli, dintre care unii pot fi derivați locali din fagocite (citokine proinflamatorii) sau sistemici (LPS); alterarea funcției glomerulare; alterarea diametrului capilar și a suprafeței membranei bazale glomerulare cu scăderea Kf și a RFG. Leucocitele polimorfonucleare sunt toxice pentru monostraturile celulei endoteliale; leziunile induse după perioade scurte de coincubație (4 ore) sunt catalazo-sensibile și fier-dependente. H_2O_2 are efecte distincte asupra concentrației intracelulare de Ca^{2+} și a conținutului intracelular de ATP din endoteliul vascular. Expunerea celulelor endoteliale la H_2O_2 și enzime proteolitice purificate (tripsina, elastaza, cathepsina G) mimează efectele leucocitelor polimorfonucleare activate. Modificările în morfologia celulei endoteliale induse de H_2O_2 generată de PMN sunt responsabile de alterarea integrității capilare (exemplu - sindromul de „lipsă de capilare” din sindromul de detresă respiratorie a adultului).

b. IRO contribuie la **controlul vasomotor**, inactivând NO și modificând metabolismul eicosanoizilor (prostaglandinele E_2 și I_2 , tromboxan): IRO derivate din fagocite inactivează activitatea enzimei de conversie a angiotensinei fixată de endoteliu.

Toate țesuturile aerobe suferă efecte celulare toxice după un episod de ischemie-reperfuzie. Extinderea leziunii este dependentă de mai mulți factori, de importanță majoră fiind **durata ischemiei și balanța dintre producerea de IRO endogeni și mecanismele de apărare**. La fel ca și leziunile de ischemie-reperfuzie din cord sau SNC, cele din rinichi sunt mediate prin IRO.

Presiunea intrarenală a oxigenului (PO_2) este influențată de cererile de oxigen/vascularizație. Există trei regiuni la nivelul rinichiului la care alimentarea cu oxigen este limitată: **stratul intern al medulei**, unde schimbul în contracurent între vasa recta arteriale și venoase reduce PO_2 ; **stratul extern al medulei** și **radiațiile medulare**, care sunt perfuzate cu sânge sărac în oxigen din vasa recta venoase. PO_2 medie corticală este de 50 mmHg, iar cea medulară de 20 mmHg.

Ischemia-reperfuzie de scurtă durată afectează cu predilecție **segmentul S3 al tubului proximal**. Paralel cu creșterea cererilor de oxigen dependente de transport devine evidentă afectarea hipoxică a ramului gros ascendent din medula internă. La instalarea hipoxiei sau a anoxiei, ATP-ul celular este consumat. Acest proces furnizează precursori pentru calea xantinoxidazei. Creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+} activează fosfolipaza A_2 , care generează acid arahidonic spre căile ciclooxigenazei și lipooxigenazei. Odată cu reperfuzia, disponibilizarea oxigenului permite producerea de IRO. Sursele celulare de IRO includ lanțul de transport de electroni, lanțul microsomal de transport de electroni și fagocitele activate. Studiile pe modele de IRA au documentat certitudinea că în ischemie-reperfuzie se produc IRO. Multe studii au demonstrat capacitatea antioxidantilor exogeni de a ameliora leziunile renale in vivo. De exemplu, SOD exogenă sau inhibitorii de xantinoxidază pot ameliora injuria tisulară.

K. APOPTOZA

1. Definiție - proces de contracție celulară cu menținerea intactă a acestora până în momentul în care sunt captate de fagocitele vecine.

Spre deosebire de necroza celulară (proces de moarte celulară prin agresiune toxică sau hipoxică), apoptoza realizează o protecție a țesuturilor față de substanțele eliberate de celulele distruse; în același timp, previne inflamația și alterările tisulare ulterioare.

2. Moartea celulară prin apoptoză se caracterizează prin:

- histologie nedecelabilă (datorită vitezei și eficienței acestui mecanism de clearance celular);

- importanța determinantă a factorilor exogeni care mențin celula în viață; în absența lor, se produce moartea celulară (mecanism de receptor); exemplu - precursorii eritrocitari în măduva osoasă suferă apoptoză în prezența unui nivel redus de eritropoietină.

Susceptibilitatea celulelor pentru apoptoză poate fi redusă prin exprimarea unor gene de "supraviețuire" celulară (familia bcl-2). Există și gene a căror expresie fenotipică inițiază programul "suicidar" al apoptozei.

Prin elucidarea mecanismelor de control molecular al morții celulare este posibilă dirijarea evoluției unei culturi de celule fie în sensul menținerii în viață, fie spre moarte.

Transferarea unor gene în celulele vii poate fi folosită pentru a controla in vivo existența și moartea celulară.

3. Aplicații

- în neurologie - factorii care mențin celula vie ar putea fi folosiți pentru a preveni pierderea neuronală în bolile degenerative ale sistemului nervos;

- în imunologie - se încearcă oprirea eliminării prin apoptoză a celulelor CD4 în boala SIDA și promovarea apoptozei celulelor T reactive față de self în bolile autoimune;

- obstrucția ureterală completă/parțială determină atrofie prin antrenarea unui proces de apoptoză care lezează celulele tubulare. Acest proces ar putea fi prevenit prin administrarea factorului de creștere epidermal;

- în necroza tubulară acută - injuria toxică sau hipoxică severă sau prelungită determină moarte celulară prin necroză. În aceste condiții apoptoza are rol în regenerarea celulară. În cazurile cu afectare tubulară medie, celulele lezate mor prin apoptoză;

- în remodelarea glomerulară după procesele de tip inflamator în leziunile proliferative postinfecțioase, din vasculite, LES sau boala Berger.

Apoptoza poate interveni în reglarea numărului celulelor endoteliale și epiteliale din glomerulii lezați. Atâta timp cât leziunea glomerulară cicatriceală este probabil precedată de o hiperplazie prelungită, se încearcă reducerea celulelor în exces prin blocarea receptorului declanșator Fas de pe suprafața celulelor glomerulare afectate.

- în transplantul renal, procesul de apoptoză ar putea fi orientat către limfocitele allo-reactive (prin declanșarea apoptozei în clonele limfocitare nedorite); s-ar obține beneficii și în terapia altor boli autoimune.

L. METABOLITII ACIDULUI ARAHIDONIC ȘI RINICHIUL

1. Originea celulară a eicosanoizilor

Eicosanoizii sunt derivați oxigenați ai acidului arahidonic (AA), un acid gras polinesaturat cu 20 atomi de carbon și 4 duble legături (C20:4); se formează în ficat prin elongarea și desaturarea precursorului său acidul linoleic (C18:2). Acidul linoleic este un acid gras esențial - aport zilnic 10 g/zi, din care doar circa 1 mg/zi este eliminat ca produși finali de metabolism ai AA. După formare, AA este esterificat în fosfolipide membranare celulare, în special în poziția 2 a fracției **fosfatidilinozitol**, care reprezintă depozitul hormonosenzitiv pentru eliberarea AA. Stimularea fosfolipazelor - PLA₂ și PLC - face ca AA legat de membrană să fie clivat esterolitic.

În cazul **activării PLA₂**, AA este eliberat direct din fosfolipidele membranare.

Activarea PLC implică eliberarea AA din diacilglicerol prin activarea secvențială a diacilglicerol lipazei. În celulele de origine glomerulară mezangială și celulele tubulare proximale, eliberarea AA mediată de PLA₂ este mecanismul preferențial, dependent de Ca²⁺/calmodulină, dar reacția PLC Ca²⁺ - dependentă poate să nu implice proteinele fixatoare de Ca²⁺. Unele peptide (exemplu - factorul de creștere epidermic - EGF), pot

activa PLC și posibil PLA₂ direct prin activitatea activității tirozinkinazei, fără acțiunea intermediară a Ca²⁺, calmodulinei și a altor kinaze celulare.

După deesterificare, AA este rapid reesterificat în lipidele membranare sau este legat de proteinele intracelulare. Dacă scapă reesterificării și legării de proteine, AA liber devine substrat pentru una din cele trei transformări enzimatiche posibile, al căror rezultat comun îl constituie încorporarea atomilor de oxigen la diferite nivele ale catenei cu formarea de molecule biologice active, cunoscute cu numele de eicosanoizi.

Eliberarea AA rezultă și din **stimuli nespecifici** - traume celulare, expunerea celulelor la ischemie, hipoxie, radicali liberi de oxigen, hiperoxie.

2. Efectele modificărilor de dietă

Deficiența de acizi grași esențiali scade depozitul de AA al fosfatidilinozitolului hormon-dependent și disponibilitatea lui celulară ca răspuns la stimularea hormonală, inhibând eliberarea de eicosanoizi indusă de hormoni. **Dietele cu ulei de pește** bogat în acizi grași omega-3-polinesaturați fac competiție cu aceste substraturi pentru căile de oxigenare ale AA, generând formarea de produși finali de metabolism inactivi.

3. Există trei căi enzimatiche ale metabolismului AA prezente la nivelul rinichiului:

a. calea ciclooxigenazei (COX) care duce la formarea prostaglandinelor și a tromboxanilor;

b. calea lipooxigenazei care duce la formarea de acizi mono-, di- și trihidroxieicosatrienoici (HETE), leucotriene (LT) și lipoxine (LX);

c. calea oxigenării mediate de citocromul P-450 (CYP450) a AA care duce la formarea de acizi epoxieicosatrienoici (EET), diolii lor corespunzători - HETE și derivați de AA monooxigenați.

a. Calea ciclooxigenazei

Sistemul COX este calea majoră a metabolismului AA la nivelul rinichiului.

(1) **Ciclooxigenaza** - proteină cu greutate de 72 KD; este prezentă în membranele endoplasmice, nucleare și posibil mitocondriale, în celulele endoteliale arteriale și arteriole, celulele mezangiale, celulele epiteliale glomerulare, celulele renale interstițiale și de-a lungul multor segmente tubulare.

Genul COX este situat pe cromozomul 9, fiind distribuit pe 11 exoni. Produsul de transcripție este un ARNm de 2,9 kb care conține 599 resturi de aminoacizi cu o greutate moleculară de 68,548. O a doua genă pentru COX (COX-2) se află în celulele epiteliale traheale, celulele eritroleucemice umane. Această a doua genă transcrie un ARNm de aproximativ 4 kb. Produsul translațional este o proteină cu 603 aminoacizi. Expresia ARNm a COX-2 este localizată selectiv în **celulele maculei dense** și în **papilele renale**.

(2) **Complexul prostaglandin-sintetazelor** implică ciclizarea de la C8 la C12 a catenei AA pentru a forma un endoperoxid ciclic, PGG₂ (15-hidroxiperoxid) cu inserția concommitentă a 4 atomi de carbon. În prezența unei peroxidaze reduse glutation-dependente, PGG₂ este convertită în derivatul său 15-hidroxi-PGH. Endoperoxizii (PGG₂ și PGH₂) au un timp de înjumătățire de 5 minute și sunt biologic activi, inducând agregare plachetară. PGH₂ pot suferi o serie de transformări, formând alte prostaglandine biologice active și tromboxan A₂ (TXA₂).

În prezența izomerazei și a reductazei, PGH₂ este convertită la PGE₂ și PGF_{2α}, respectiv.

(3) **Tromboxansintetaza** convertește PGH₂ într-un metabolit biciclic cu inel oxetano-xan, tromboxanul A₂ (TXA₂).

(4) **Prostaciclinsintetaza**, proteină de 50 KD localizată în plasmă și în membranele nucleare ale celulelor endoteliale vasculare, catalizează biosinteza prostaciclinei (PGI₂). PGD₂, produsul majoritar în mastocite, poate fi derivat direct din PGH₂.

(5) Reglarea expresiei genei ciclooxigenazei

• Efectele factorului de creștere plachetar și a factorului de creștere epidermal

După expunerea celulelor eritroleucemice umane la PDGF (factor de creștere derivat din plachete), ARNm a COX crește de 3-3,5 ori; nivelul maxim este atins la 4 ore și revine

bazal după 24 ore. Expunerea celulelor pretratate cu aspirină la PDGF crește rata și amplitudinea inducției ARNm COX și sincronizează expresia mesajului cu sinteza de PGE₂, sugerând implicarea potențială a COX-2 în răspunsul la PDGF. EGF restabilește activitatea COX după inhibarea cu aspirină. Atât PDGF, cât și EGF sunt sintetizați de celulele mezangiale glomerulare și/sau macrofage, fiind implicați în leziunile glomerulare și mezangiale. Afectarea imună glomerulară eliberează acești factori de creștere și induce expresia ARNm a COX sau COX-2. Activarea proteinkinazei C (PKC) cu esteri de forbol și creșterea producției de AMPc (cu forskolină) activează expresia ARNm al COX-2.

- **Reglarea prin interleukina-1**

Interleukina-1 (IL-1) este sintetizată în celulele mezangiale glomerulare și în monocite-macrofage. Este eliberată în leziunile glomerulare și induce sinteza de PG în celulele mezangiale glomerulare și ductul colector din medulara internă.

- **Reglarea de către corticosteroizi**

Supresia metabolismului AA de către corticosteroizi implică inhibiția translațională a formării COX. Efectul steroizilor este blocat de inhibitorii sintezei proteice și ARN, ceea ce sugerează acțiunea intermediară a unei proteine induse de steroizi în medierea inhibiției translaționale a COX. Dexametazona blochează inducția de către esterii de forbol a mesajului COX-2.

(6) Sursele și distribuția la nivelul nefronului a produșilor ciclooxigenazei

- **Glomerul**

Activitatea COX este dovedită în arteriolele aferente și eferente. Toți glomerulii generează PGE₂, PGI₂, PGF_{2α} și TXA₂. **Metabolitul predominant** este PGI₂ care este eliberat, doză-dependent, ca răspuns la AA exogen și se corelează cu eliberarea de renină.

Celulele mezangiale umane sunt producătoare de PGF_{2α} și PGI₂ și sunt pozitive pentru prostaglandinendoperoxidsintetază și prostaciclinsintetază.

Macrofagele glomerulare constituie < 5% din populația celulară glomerulară, dar cresc marcat ca răspuns la stimuli specifici ca macromolecule circulante, complexe imune și endotoxine și reprezintă sursa eicosanoizilor intraglomerulari. Celulele epiteliale glomerulare sintetizează PGI₂.

- **Tubi**

Sediul principal de sinteză este **porțiunea medulară a tubului colector**.

Prostaglandina formată predominant la acest nivel este PGE₂.

COX-2 imunoreactivă este localizată selectiv în **celulele maculei densa și în celulele din ramul gros ascendent cortical de lângă macula densa**. PGE₂ este metabolitul major al COX-2 generat în celulele medulare interstițiale.

4. Metabolismul renal al PG și TXA₂

Durata de viață a PG este de 3-5 minute, iar a TXA₂ de 30 secunde.

Eliminarea de PGE₂, PGF_{2α} și PGI₂ se produce pe căi enzimatică și neenzimatică. Eliminarea TXA₂ se face exclusiv neenzimatic. Enzima implicată în transformarea PGE₂, PGI₂ și PGF_{2α} este 15-hidroxi prostaglandin-dehidrogenaza (PGDH), enzimă NAD⁺/NADP⁺ dependentă, localizată în zonele corticale, juxtamedulare și în medulara renală.

Catalizarea 15-produșilor de către o Δ-13 reductază duce la formarea de 13,14-dihidrocompusi, care pot fi oxidați în continuare. PGI₂ și TXA₂ suferă degradare rapidă neenzimatică la 6-keto-PGF_{1α} și TXB₂.

Tot la nivel renal - predominant în ramul gros ascendent al ansei Henle - se produce transformarea produșilor COX, de trecere de la PGE₂ la PGF_{2α} (compus biologic activ), sub acțiunea **9-keto reductazei NADPH-dependente**.

Hidroxilarea PGE₂ printr-un mecanism dependent de CYP-450 generează alt metabolit al PGE₂: 19-(R)-hidroxi-PGE₂ care se leagă selectiv de receptorul prostanoid EP₂.

Epoxidarea PGI₂ duce la formarea de 5-hidroxi-6-keto-PGF_{1α} și a unui metabolit (acid 9,15-dioxo,11-hidroxi-prost-5,13 dienoi) în condițiile unui raport scăzut enzimă/

substrat. O dietă hipersodată crește activitatea 9α -reductazei, iar hipertiroidismul inhibă activitatea PGDH.

5. Receptorii renali ai prostanoizilor și sistemul de semnalizare

Există receptori distincți și selectivi pentru fiecare derivat prostaglandinic. ADN-ul complementar pentru numeroși receptori prostaglandinici, inclusiv pentru TXA_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ și PGI_2 , a fost clonat și studiat. Secvențele de aminoacizi din structura lor au arătat că acești receptori aparțin familiei de receptori cuplați cu proteina G. Nomenclatura acestora stabilește receptori: EP pentru PGE_2 , FP pentru $PGF_{2\alpha}$, TP pentru TXA_2 . Fiecare receptor are mai multe subtipuri. Multitudinea acestor subtipuri este responsabilă de efectele funcționale variate produse de o prostaglandină.

a. Receptorii PGE_2 (EP)

PGE_2 are efecte multiple și discordante la nivelul transportului tubular al ionilor, al apei și asupra tonusului vascular, ca și asupra contracției pe o largă varietate de preparate de mușchi neted. Exemplu - în celulele epiteliale din ductul colector PGE_2 stimulează permeabilitatea bazală pentru H_2O și inhibă permeabilitatea pentru apă stimulată de vasopresină. Aceste efecte contradictorii se datoresc receptorilor diferiți.

Analogii de receptori ai PGE_2

Au fost descriși patru receptori EP:

- EP1 și EP3 sunt constrictori ai musculaturii netede;
- EP2 și EP4 relaxează mușchiul neted.

Receptorii contractili EP1 și EP3 sunt activați selectiv de **17-fenil-trinor- PGE_2 , MB 28767 și sulprostona** (analog de PGE_2 care a fost folosit ca agent abortiv datorită efectului contractil pe mușchiul neted uterin). În contrast, acești analogi au efect minim pe paturile musculare netede unde PGE_2 este relaxantă.

Butaprost este un agonist EP2 relativ selectiv și este activ numai în țesuturile în care PGE_2 relaxează musculatura netedă. Acest agonist nu dilată toate vasele pe care PGE_2 are efect dilatator. Se presupune că există un al doilea receptor EP relaxant insensibil la butaprost, așa numitul receptor EP4.

Efectele distincte ale acestor analogi sugerează că receptori separați PGE_2 mediază relaxarea și contracția musculaturii netede.

Sulprostona mimează doar o parte din acțiunile PGE_2 asupra transportului de apă și $NaCl$ în tubul colector cortical: receptori separați EP pot produce efecte opuse de-a lungul diferitelor segmente ale nefronului.

Heterogenitatea receptorilor EP a fost confirmată la nivel molecular. Au fost clonați receptorii EP1, 2 și 3.

Receptorul EP3 fixează preferențial **MB 28767** și are ca mesager secund $AMPC$ care scade sub acțiunea hormonilor. Sunt descrise mai multe subtipuri de receptori EP3 (α , β , γ , δ , ϵ etc) caracterizate de modificarea alternativă a - COOH terminal.

Receptorul EP1 crește concentrația de Ca intracelular (responsabilă de contracția mușchiului neted), prin generarea de fosfatidilinositol, rezultând formarea de 1,4,5-trisfosfat și diacilglicerol. Fixarea PGE_2 de receptorul EP1 este blocată de 17-fenil-trinor PGE_1 , de sulprostonă și de antagoniștii receptorilor EP1-AH-6809 sau SC 19220, dar nu de butaprost (EP2) sau 11-deoxi- PGE_1 (EP2 și EP3). ARNm pentru receptorii EP1 și EP3 sunt bogat reprezentați la nivelul rinichiului. Ambele tipuri de receptori determină stimulare doză-dependentă a generării de $AMPC$ la concentrații $PGE_2 > 10^{-8} M$. Agonistul EP2-selectiv - butaprost - nu competiționează cu legarea PGE_2 de acest receptor, sugerând existența unui alt receptor EP2, butaprost-senzitiv.

b. Receptorii $PGF_{2\alpha}$ (FP)

Secvența receptorilor FP stimulează generarea de fosfatidilinositol. În celulele mezangiale de cultură există un receptor $PGF_{2\alpha}$ activat sau inhibat de variațiile Ca^{2+} intracelular. La concentrații mari, $PGF_{2\alpha}$ se poate lega de receptorii PGE_2 și îi poate activa. $PGF_{2\alpha}$ modifică permeabilitatea stimulată de vasopresină pentru apă la nivelul ductului

colector. Analogul $\text{PGF}_2\alpha$, fluprostenol, este agonist selectiv al receptorilor FP și este utilizat pentru testarea prezenței receptorilor FP de la nivelul rinichiului.

c. Receptorii PGD_2 (DP)

Sunt prezenți în plachete, mușchiul neted vascular și epiteliul intestinal și din căile respiratorii (unde eliberarea lor de către mastocitele locale poate juca un rol în astmul bronșic); PGD_2 cresc fluxul arterial renal, clearance-ul creatininei și excreția de Na^+ și K^+ .

d. Receptorii pentru tromboxan (TP)

Au fost clonați din placenta umană. ADN-ul complementar codifică o proteină cu 343 aminoacizi. Receptorul semnalizează via hidroliza fosfatidilinositolului, ducând la creșterea Ca^{2+} intracelular. Prin studii cu analogi selectivi de receptor (agonist U-46619 și antagonist EP 092) s-a demonstrat existența receptorilor TP la nivel renal, în glomerul.

e. Receptorii prostacilinei (IP)

Sunt activați selectiv de analogul cicaprost. Acțiunea se produce prin stimularea generării AMPc. PGI_2 joacă un rol important ca vasodilatator al microvascularizației glomerulare, unde efectele stimulatoare ale PGI_2 și PGE_2 asupra generării de AMPc sunt distincte și aditive.

f. Farmacologia și semnalizarea receptorilor prostaglandinici

Eicosanoid	Receptor	Agonist	Antagonist	Semnalizare
TXA_2	TP	U-46619 STA 2	Bay U3405	Inozitol 1,4,5-trisfosfat /diacilglicerol
PGI_2	IP AP 227 Iloprost	cicaprost	-	creștere cAMP
PGE	EP EP1	17-fenil-trinor PGE2 SC19220 Iloprost Sulprostone	AH 6809	crește IP3/ diacilglicerol.
	EP2	Butaprost AH -13205 11-deoxi- PGE_1 19(R)-OH- PGE_2	-	crește cAMP
	EP3	MB28767 sulprostone 11-deoxi- PGE_1	-	scade cAMP
	EP4	?	AH-23848	crește cAMP
$\text{PGF}_2\alpha$	FP	Fluprostenol	-	IP3/diacilglicerol
PGD	DP	BW 245C	BW A868	crește cAMP

5. Stimuli pentru generarea renală a produșilor ciclooxigenazei

Metaboliții AA pe calea COX sunt generați și eliberați local în diferitele segmente ale nefronului ca răspuns la o varietate de stimuli hormonal, fizici sau chimici:

Stimuli și surse celulare ale produșilor COX în rinichiul de mamifere

Hormon/stimul	Sediu/specie	Produs
Angiotensina II	glomerul/uman	$\text{PGI}_2 > \text{PGE}_2$
	celule mezangiale/uman	PGI_2
	glomerul/șoarece	$\text{PGE}_2/\text{PGF}_2\alpha$
	celule mezangiale/șoarece	$\text{PGE}_2 > \text{PGF}_2\alpha$
	celule epiteliale glomerulare/șoarece	$\text{PGE}_2 > \text{PGF}_2\alpha$
	tub proximal	$\text{PGE}_2 > \text{PGF}_2\alpha$ și PGI_2

Argininvasopresina	celule mezangiale/șoarece tubi colectori corticali/șoarece	PGE ₂ PGE ₂
Bradikinină	tubi proximali/șoarece rinichi perfuzat/șoarece	PGF _{2α} PGE ₂
Norepinefrina	celule mezangiale/șoarece glomerul/șoarece	PGE ₂ PGE ₂ , PGF _{2α}
Serotonina	celule mezangiale/șoarece	PGE ₂ /PGI ₂
Interleukina-1	celule mezangiale/șoarece	PGF _{2α}
EGF	glomerul/șoarece celule mezangiale/șoarece ducturi colectoare	PGF _{2α} PGE ₂ PGE ₂
Factor de activare plachetară	glomerul/șoarece celule mezangiale/șoarece	TXA ₂ TXA ₂ /PGE ₂
U-44069	celule mezangiale/șoarece	PGE ₂
Estradiol	papila/șoarece	PGE ₂
A23187	glomerul/șoarece celule mezangiale/șoarece tubi colectori corticali/șoarece	PGE ₂ >PGF _{2α} >PGI ₂ >TXA ₂ idem PGE ₂
Endotoxine	secțiuni corticale/șoarece	PGE ₂ >PGI ₂)TXA ₂
Radicali de oxigen	glomerul/șoarece celule mezangiale/șoarece celule interstițiale/șoarece	PGE ₂ PGE ₂ /TXA ₂ PGE ₂
Ischemia/hipoxia	glomerul/șoarece celule mezangiale/șoarece	PGE ₂ /PGF _{2α} /PGI ₂ PGE ₂

Eliberarea de AGT II mediată de PG este bine cunoscută. Activarea receptorilor AGT II este cuplată cu creșterea Ca^{2+} intracelular dependentă de PLC, care determină activarea PLA₂ și eliberarea AA din membranele lipidice. Un mecanism similar mediază generarea PG prin intermediul argininvasopresinei. În activarea hormonală a PLA₂ un rol important îl au proteinkinazele mitogen-activate. Activarea acestei forme de PLA₂ se datorează PKC, iar activarea PLA₂ de către proteina G joacă un rol important.

6. Acțiunile biologice ale produșilor COX la nivel renal

Produșii metabolismului AA pe calea COX mediază și/sau modulează acțiunea hormonilor asupra tonusului vascular renal, funcției glomerulare și mezangiale, manevrării sodiului și apei.

Inhibiția activității COX în absența AGT II sau argininvasopresinei are efect minim pe parametrii funcționali renali. Inhibiția COX modulează semnificativ efectele acestor hormoni asupra funcției renale. Odată ce eliberarea lor locală este stimulată de hormoni sau autacoizi exo/endogeni, produșii COX pot ei înșiși să stimuleze eliberarea locală a altor hormoni - exemplu eliberarea PG stimulată de renină. În leziunile renale eliberarea locală excesivă a produșilor COX poate să inducă tulburări inflamatorii sau/și să le exacerbeze.

a. Efecte asupra mușchiului neted vascular și a funcției celulei mezangiale

Produșii COX relaxează musculatura netedă (PGE₂ și PGI₂) sau o contractă (TXA₂ și PGF_{2α}). Contribuția produșilor COX la reglarea tonusului vascular renal în condiții normale este minimă. Inhibiția activității COX sau a TXA₂ nu determină nici o modificare a rezistenței vasculare renale. Celulele mezangiale sintetizează și eliberează PGE₂ și PGI₂, modulând acțiunile constrictoare ale AGT II, norepinefrinei și AVP. În prezența inhibitorilor COX, acțiunea constrictoare a acestor hormoni este mult crescută. Reducerea fluxului sanguin renal și a coeficientului capilar glomerular de ultrafiltrare (Kf) ca răspuns la administrarea exogenă a acestor hormoni este accentuată în prezența inhibitorilor

COX. Contractia izotonică Ca^{2+} independentă la PGE_2 în celulele mezangiale, asociată cu fosforilarea lanțurilor ușoare miozinice și cu adeziune celulară la substrat, se datoresc generării secundare de AGT II, deoarece celulele mezangiale sunt capabile să sintetizeze renina ca răspuns la PGE_2 și PGI_2 exogene. Analogul prostaglandinic endoperoxidic U-44069 este constrictor al celulelor mezangiale via PGE_2 , ceea ce sugerează **rolul contrareglator al eliberării de PGE_2 din celulele mezangiale la modularea contracțiilor induse de eicosanoizi.**

În plus față de efectele lor pe celulele mezangiale, tonusul vascular și proprietățile de adeziune, prostaglandinele inhibă proliferarea celulelor mezangiale.

Eliberarea PG vasodilatatoare (ca răspuns la vasoconstrictori renali ca AGT II, AVP, norepinefrina, factorul de activare plachetară și serotonina) menține perfuzia renală în condiții în care eliberarea locală sau sistemică a acestor agenți este crescută. Acțiunea vasodilatatoare a PG asupra arteriolei aferente menține rezistența vasculară renală la o valoare relativ scăzută comparativ cu circulația sistemică, dar eficientă pentru menținerea fluxului plasmatic renal și RFG în insuficiența cardiacă congestivă, depleția volemică intravasculară sau în timpul administrării exogene de AGT II sau AVP. Inhibiția generării de prostaglandine în aceste situații poate determina insuficiență renală acută. PG vasodilatatoare, în special PGI_2 , pot contracara răspunsurile vasoconstrictoare induse de Ca^{2+} .

Pe lângă modularea acțiunii vasoconstrictorilor, prostaglandinele endogene mediază acțiunile unor agenți vasodilatatori - dopamina, Mg^{2+} , hidralazina.

b. Efectele asupra eliberării de renină

PG, în special PGE_2 și PGI_2 , au capacitatea de a elibera renina independent de receptori sau de mecanismele betaadrenergice. Eliberarea reninei ca răspuns la stimularea nervoasă nu este crescută de generarea PG.

c. Efectele asupra transportului de sare și apă

Metaboliții AA din calea COX au efecte importante pe transportul de apă și sare la nivel renal prin acțiunea directă asupra celulelor epiteliale. Metaboliții activi ai AA sunt predominant autacoizi: locul lor de acțiune este foarte apropiat de locul de generare.

(1) Tubul proximal

Metaboliții AA produși de tubul contort și porțiunea dreaptă a tubului proximal sunt reprezentați de produșii căii CYP450. În tubii proximali dreapți pretratamentul cu PGE_2 blochează efectul inhibitor al PTH asupra absorbției de PO_4^{3-} . PGE_2 blochează activarea adenilat ciclazei de către parathormon, fenomen atenuat de pretratamentul cu toxina pertussis. PGE_2 , prin interacțiunea cu proteina Gi, reglează generarea de cAMP.

(2) Ansa Henle

Ramul gros ascendent are receptori PGE_2 cu densitate mare. Pretratamentul cu indometacin crește densitatea receptorilor în medulara internă prin inhibiția producției endogene de PGE_2 care se fixează specific pe ramul gros ascendent medular, inhibând absorbția NaCl. În acest segment de nefron absorbția de NaCl este stimulată de ADH și cAMP. Efectul stimulator al ADH este mediat prin generarea de cAMP. PGE_2 blochează ADH, dar nu și absorbția de NaCl stimulată de cAMP la nivelul ramului gros ascendent medular. Mecanismul implică activarea Gi și inhibiția adenilatciclazei de către PGE_2 , via receptorii EP_3 de la acest nivel. Prostaglandinele afectează transportul celular prin eliberarea lor de către celulele interstițiale medulare adiacente. La nivelul ramului ascendent gros cortical există mai puțini receptori; rata de sinteză a produșilor COX este joasă. Inhibiția COX nu determină alterarea livrării de Na^+ din ansa Henle în tubul distal. După administrarea de inhibitori COX crește concentrația de NaCl interstițial medular și concentrația solviților totali. Administrarea de AINS scade și fluxul plasmatic medular.

(3) Ductul colector

Ducturile colectoare sunt principalele segmente ale nefronului responsabile de sinteza PG. Metabolitul dominant este PGE_2 (95%), urmat de $\text{PGF}_2\alpha$ (mai puțin de 5%). Acești metaboliți se comportă predominant ca autacoizi; majoritatea receptorilor PGE_2 din

rinichi se află la nivelul ductelor colector, în medulara internă și externă. Întregul duct colector este un epiteliu țintă pentru AVP.

(4) Transportul solviților

Injectarea de AA sau a produșilor COX PGE₂ sau PGI₂ în arterele renale determină natriureză cu originea în ductele colector. Administrarea de inhibitori ai COX determină retenție de Na⁺ ca rezultat al creșterii absorbției Na⁺ de către rinichi. Inhibiția intrării Na⁺ prin membrana apicală și a ieșirii sale din celulă este situsul de acțiune al PGE₂. Sistemele de semnalizare a PGE₂ în ductul colector cortical includ modulatorul nivelului de cAMP intracelular și Ca²⁺. Nivelul crescut de Ca²⁺ și activarea PKC pot fi responsabile de inhibiția transportului de Na⁺.

PGE₂ inhibă reabsorbția netă a HCO₃⁻ în ductul colector medular extern. Inhibiția COX cu ibuprofen determină antinatriureză și crește acumularea de Na⁺ în papile disproporționat față de acumularea de uree și K⁺, sugerând că scăderea fluxului sanguin papilar nu este singurul mecanism responsabil.

(5) Transportul apei

Acțiunea antidiuretică a AVP crește în cazul administrării concomitente de inhibitori de COX; simultan AVP stimulează și producția endogenă de PGE₂ de către tubul colector, deci PGE₂ participă la o **ansă de feedback negativ** în care producția endogenă de PGE₂ blochează acțiunea AVP.

PGE₁ abolește permeabilitatea ductului colector cortical pentru apă ca răspuns la AVP.

PGE₂ stimulează conductivitatea bazală hidraulică și suprimă răspunsul la AVP: AVP crește conductivitatea hidraulică a ductului colector cortical prin creșterea acumulării de cAMP; PGE₂ stimulează generarea bazală de cAMP, dar suprimă generarea de cAMP stimulată de AVP. Efectul PGE₂ este mediat prin complexul toxină pertussis-proteină sensibilă Gi. Inhibiția atât a generării de cAMP AVP-stimulată, cât și a permeabilității pentru apă este produsă de un analog EP3-activ, sulprostona, care nu are efect asupra generării bazale de cAMP și asupra permeabilității bazale pentru apă. Aceste date sugerează că un receptor EP3 este responsabil pentru inhibiția efectelor AVP asupra permeabilității pentru apă în ductele colector corticale. În plus PGE₂ inhibă fluxul osmotic de apă indus de AVP prin stimularea activității PKC.

(6) Importanța fiziologică a interacțiunii PGE₂-AVP

Administrarea de AVP crește excreția umană de PGE₂; administrarea de AINS crește capacitatea de concentrare renală. Dar efectele inhibitorii și de contracarare a PGE₂ asupra fluxului de apă indus de AVP se produc doar la concentrații de AVP mult mai mari decât nivelele fiziologice maxime. La aceste concentrații în ductul colector cortical, AVP crește Ca²⁺ intracelular și activează PKC via activarea PLC și hidroliza secundară a fosfatidilinozitol bifosfatului.

7. Implicarea metaboliților COX în fiziopatologia renală

a. Injuria glomerulară experimentală și umană

Alterările microcirculatorii glomerulare secundare ratelor de filtrare scăzute observate în timpul fazei acute (heterologe) și tardive (autologe) a glomerulopatiilor acute se datoresc reducerii marcate a Kf din capilarele glomerulare. Kf este scăzut în ambele faze ale procesului patologic, dar rezistența vasculară renală este crescută în faza heterologă și scade pe măsura trecerii în faza autologă. Aceste modificări hemodinamice ce însoțesc leziunile inflamatorii sunt mediate în principal de metaboliții AA produși pe calea COX și LO eliberați local.

Rol important în modularea rezistenței vasculare renale crescute din faza precoce îl are TXA₂. Rata inițial crescută de generare a PGE₂ este responsabilă pentru dilatația progresivă a arteriolelor renale, ducând la creșterea progresivă ulterioară a fluxului sanguin renal. Antagoniștii de TXA₂ ameliorează diminuarea fluxului plasmatic renal și RFG. În faza heterologă vasodilatația renală și reducerea Kf este predominant modulată de produșii COX. Se atribuie un rol produșilor COX și în modificarea naturii leziunii patologice și a gradului de proteinurie asociată.

Eliberarea intrarenală de TXA₂ are rol major în modularea vasoconstricției renale în glomerulopatiile acute. În afara celulelor inflamatorii infiltrative, alte surse celulare de eicosanoizi sunt macrofagele locale glomerulare, celulele mezangiale glomerulare și celulele epiteliale glomerulare. Eliberarea de monocite-macrofage mediată de IL-1 stimulează sinteza de PGE₂ în celulele mezangiale; componentele complementului, mai ales C5b, C6, C7, C8 și C9, sunt implicate în stimularea sintezei de PGE₂ în celulele glomerulare epiteliale.

b. Afectarea glomerulară neinflamatorie - tabloul histologic glomerular mimează pe cel al bolii cu leziuni minime sau tabloul nefropatiei membranoase, afecțiuni în care este obligatorie activarea complementului și creșterea sintezei glomerulare de prostanoizi. Neutralizarea cu molecule policationice a încărcăturii negative a celulelor epiteliale glomerulare - mecanismul prin care se produce fuziunea proceselor podocitare și proteinuria - se asociază cu stimularea marcată a generării de PG I₂ și PGE₂. Creșterea sintezei glomerulare și a excreției urinare de PGE₂ și TXA₂ au fost demonstrate în nefrita Heymann și în glomerulopatiile induse de gammaglobulina cationică bovină și doxorubicină.

c. Insuficiența renală acută

PG și TXA₂ sunt implicate în IRA prerenală (hemodinamică), IRA indusă de endotoxine și afectarea obstructivă. În stările hipovolemice sau în insuficiența cardiacă congestivă, presiunea sanguină sistemică este menținută prin acțiunea vasoconstrictoarelor sistemice (norepinefrină, AGT II, AVP). Producția intrarenală a produșilor vasodilatatori ai AA, inclusiv PGE₂ și PG I₂, este un mod eficient și prompt de adaptare protectoare. Creșterea rezistenței vasculare renale indusă de AGT II exogenă sau prin stimularea nervilor renali (creșterea tonusului beta adrenergic) este exagerată dacă se inhibă concomitent și sinteza de PG. Interacțiuni similare se produc și între AVP și PG. În insuficiența cardiacă congestivă creșterea sintezei de PG este crucială în protecția rinichilor de influențele vasoconstrictoare.

Persistența și/sau severitatea hipoperfuziei renale poate produce IRA intrinsecă hipoxică. Rata corticală de generare a metaboliților AA prin COX este crescută; TXA₂ induce vasoconstricție; PG și TXA₂ modulează injuria tubulară acută indusă de uranil nitrat, amfotericina B, aminoglicozide, glicerol și analgezice.

d. Obstrucția de tract urinar

În obstrucția ureterală cronică (> 24 ore) sinteza renală de PG și TXA₂ este crescută ca răspuns la stimuli ca bradikina sau endotoxina. Sinteza crescută a prostanoizilor are loc în celulele infiltrative mononucleare, celulele fibroblast-like, macrofage interstițiale și celule medulare interstițiale. Există o reacție directă între generarea renală crescută de TXA₂ și vasoconstricția intensă din rinichiul hidronefrotic. TXA₂ are rol în restabilirea mecanismului de feedback tubuloglomerular.

e. Rejetul de allogrefă și toxicitatea ciclosporinei

Administrarea de inhibitori de TXA₂ crește supraviețuirea alogrefei. În rejetul de allogrefă există o sinteză crescută de TXA₂; excreția urinară crescută de TXA₂ este un indicator precoce al rejetului allogrefei renale și cardiace.

TXA₂ renal și leucocitar are rol major în medierea nefrotoxicității acute și cronice a ciclosporinei. Administrarea de diete cu ulei de pește, antagoniștii de TXA₂ și administrarea ciclosporinei în ulei de pește scad net sinteza TXA₂ și oferă protecție împotriva nefrotoxicității.

f. Sindromul hepatorenal

În patogenia retenției Na⁺, ca și în rezistența la terapia diuretică este implicată scăderea sintezei de PG.

Proprietățile de reținere a Na⁺ ale AINS sunt exagerate la pacienții cu ciroză hepatică, dovadă a dependenței excreției renale a Na de PG vasodilatatoare. Excreția urinară de PGE₂ este crescută marcat la pacienții cu CH compensată. Severitatea vasoconstricției renale nu se datorează absenței sintezei renale a unui vasodilatator, ci și acțiunii

unui stimul vasoconstrictor, endotelina-1, ale cărei acțiuni renale sunt strâns cuplate cu generarea secundară de produși COX.

g. Insuficiența renală cronică

Sinteza glomerulară și excreția urinară de PG și TXA₂ cresc, raportat la numărul de NFA. Această creștere a sintezei de prostanoizi este necesară hipertrofiei compensatorii. Inhibiția activității COX scade rata de perfuzie per nefron și Kf glomerular.

Inhibiția selectivă a sintezei de TXA₂ crește RFG, reduce proteinuria și conservă histologia renală.

Sinteza de PG vasodilatatoare crește ca răspuns la ingestia crescută de proteine la indivizi cu număr de NFA scăzut și previne inhibiția COX asupra vasodilației renale protein-induse. Inducția generalizată a activității COX este o trăsătură a rinichiului restant, iar produșii COX din AA modulează perfuzia glomerulară și rata de filtrare. La pacienții cu IRC secundară glomerulonefritei cronice prin complexe imune a fost demonstrat un rol benefic al PG vasodilatatoare renale (PGI₂) și efecte nocive ale TXA₂; de aceea s-a recomandat la acești bolnavi inhibiția selectivă a sintezei renale de TXA₂ cu doze mici de aspirină/sau inhibitori de TXA₂ sintetază/sau antagoniști de receptor; rezultatele sunt neconcludente.

h. Diabetul zaharat

Prostanoizii vasodilatatori, PGE₂ și PGI₂, sunt responsabili de hiperfiltrarea precoce din DZ. Vasoconstrictorul TXA₂ este implicat în apariția albuminuriei și a modificărilor de membrană bazală. Terapia benefică cu inhibitori ai agregării plachetare (aspirină sau dipiridamol) sugerează că inhibiția COX este legată de inhibiția generării TXA₂ plachetar, nu a celui renal.

i. Sarcina

Inhibiția COX este fără efect pe RFG sau flux plasmatic renal. În hipertensiunea indusă de sarcină sinteza de PG este scăzută. Inhibiția TXA₂-sintetazei diminuează net valorile TA. Un rol benefic al reducerii generării de TXA₂, cu menținerea sintezei de PGI₂, cu doze mici de aspirină (60-100 mg/zi) este recomandat la pacientele cu risc de eclampsie.

j. Hipertensiunea

Produșii COX exacerbează retenția de sodiu caracteristică multor bolnavi cu HTA esențială. AINS cresc retenția de sare la hipertensivi, dar nu și la indivizii/subiecții normali. AINS care nu inhibă COX renale (exemplu - sulindac) sunt mai bine tolerate de pacientul hipertensiv. Cu toate acestea încercările de tratament al HTA cu analogi de PG a oferit rezultate decepționante, iar dieta hiposodată scade nesemnificativ valorile TA.

8. Calea lipooxigenazei

În leucocitele și trombocitele activate **oxigenarea AA**, via enzimele 5-, 12- și 15-lipo-oxigenaza, transformă AA în metaboliți biologic activi. Grupurile hidroperoxi se cuplează pe scheletul acidului gras la C5, C12 și C15. După formarea acidului 5-hidroperoxiei-cosatrienoic (5-HPETE), aceeași enzimă (5-LO) catalizează formarea din 5-HPETE a intermediarului 5,6-epoxi, **leucotriena A4 (LTA4)** a cărei metabolizare duce la formarea leucotrienelor B4, C4, D4 și E4. Formarea LTB4 necesită prezența LTA4-hidrolazei, iar peptidele LTC4, D4 și E4 necesită LTC4-sintetaza. Au fost evidențiate, clonate în rinichi 5-lipooxigenaza (5-LO) și LTA4. O cale alternativă pentru metabolismul AA 5-lipooxigenat este acțiunea secvențială a enzimei 15-LO cu formarea de intermediari epoxi-traenici, care formează derivați trihidroxi ai AA, **lipoxinele**. Acestea sunt LXA4, LXB4 și izomerul 7-cis, 11-trans-LXA4. 15-LO poate acționa și direct pe AA neoxigenat, generând 15-HPETE și 15-HETE.

Reacția 12-LO este reacția de oxigenare a AA, formând 12-HETE. 12-LO poate să genereze LX printr-o reacție de triplă oxigenare din intermediari 5,15-hidroperoxi.

a. Surse renale și distribuția nefronică a produșilor lipooxigenazei

Produșii LO sunt eliberați din leucocitele infiltrative sau din celulele de origine monocito-macrofagică. Glomerulii pot genera 12- și 15- HETE. LTB4 a fost detectată în

supernatantul glomerulilor normali, iar sinteza sa poate fi marcat diminuată prin depletierea glomerulilor de macrofage rezidente, de exemplu prin iradiere sau deficiență de acizi grași. Glomerulii supuși injuriei imune eliberează LTB₄, iar generarea LTB₄ este supresată de depleția de macrofage rezidente. Sinteza LT se datorează atât glomerulilor inflamați, cât și leucocitelor. Celulele glomerulare și mezangiale sintetizează și 12-HETE. LXA₄ este generată de glomerulii cu afectare imună. Celulele mezangiale generează LXA₄ doar când au LTA₄ ca substrat, fiind o sursă potențială intraglomerulară de lipoxine în timpul reacțiilor inflamatorii. Tubii corticali produc 12-HETE, iar medulara produce 12- și 15-HETE.

b. Metabolismul renal al leucotrienelor

LTC₄ este rapid convertită la LTD₄ și LTE₄ în glomeruli și papilă prin clivaj peptidic secvențial. Reacția este catalizată de dehidropeptidaza-1, prezentă în microzomi. N- acetilarea LTE₄ duce la pierderea activității biologice. Metabolismul renal constă în conversia la 6-trans izomer (biologic inactiv) sau prin reducerea primară a dublei legături, cu formarea în celulele mezangiale de 5,12-HETE.

c. Receptorii renali și semnalizarea intracelulară pentru producții lipooxigenazei

În glomeruli există situsuri specifice de fixare cu afinitate joasă pentru LTC₄, situsuri care implică prezența intracelulară a unui situs citosolic legat de activitatea glutatation transferazei. În celulele mezangiale se află receptori specifici LTD₄; semnalizarea intracelulară pentru LTD₄ implică hidroliza fosfatidilinozitol difosfatului activat de receptor, eliberarea de inozitol fosfați și creșterea concentrației intracelulare de calciu. Alte răspunsuri includ alcalinizarea intracelulară amilorid-sensibilă și mitogeneza.

9. Activitățile biologice ale produșilor LO în rinichi

- Administrarea de LTC₄ și de LTD₄ are acțiune **vasoconstrictoare**. LTD₄ exercită preferențial efecte constrictoare pe rezistența arteriolară postglomerulară și scade K_f și RFG (prin contracția receptor-mediată a celulelor mezangiale).

- LTB₄, agent chemotactic și activator al leucocitelor, este lipsit de acțiune constrictoare a vaselor renale.

- LXA₄ dilată arteriolele aferente fără să afecteze tonusul arteriolar eferent; răspunsul vasodilatator indus de LXA₄ în arteriola aferentă este mediat de eliberarea secundară de produși COX.

a. Efecte asupra transportului de sare și apă

Efectul metaboliților AA pe calea LO asupra proceselor de transport din celula epitelială se datorează alterării hemodinamicii intrarenale.

b. Alte efecte

- inhibiția de către LTD₄ a producției de GMPc - dependent de FNA;
- implicarea 12-HETE în modularea eliberării de renină prin feedback AGT II.

10. Implicarea produșilor LO în fiziopatologia renală

În nefrita cu complexe imune crește rata de generare a LTC₄ și LTD₄; orice tip de inflamație glomerulară crește eliberarea acestor eicosanoizi. Experimentele din nefrita cu Ac anti-MBG, mezangioliiza anti-antigen Thy 1, nefrita Heymann, nefrita lupică imună au dovedit că antagonizarea LTD₄ prin competiție pe receptori sau prin inhibiția sintezei, a dus la creșteri semnificative ale RFG. Mecanismul principal subiacent este restabilirea valorilor scăzute ale K_f glomerular, care este compromis în glomerulii afectați imun.

Sinteza LTB₄ - produsă în PMN și macrofage - crește precoce în glomerulopatiile imune. Deși LTB₄ este lipsită de acțiuni vasoconstrictoare, creșterea generării ei intrarenale în afectarea glomerulară precoce, amplifică reducerea dependentă de leucocite a ratelor de filtrare și de perfuzie glomerulară, probabil prin creșterea mobilizării sau activării PMN.

11. Producții arahidonat 15-lipooxigenazei: acțiuni antiinflamatorii

După expunerea PMN la 15-S-HETE, acesta este rapid încorporat în fracțiunea fosfatidilinozitol a lipidelor membranare; ulterior poate genera **mesageri intracelulari** și

eicosanoizi ca diacilglicerolul substituit cu 15-S-HETE și/sau LXA4, care pot interfera capacitatea PMN de a participa la lanțul respirator și alte răspunsuri de activare asociate cu stimularea PMN în timpul reacțiilor imune. LXA4 și LXB4 administrate exogen exercită acțiuni antagonice pe chemotaxia indusă de LTB4 pe neutrofilele umane. Producția de 15-S-HETE este de 5 ori mai mare decât cea de LTB4 și crește în primele două săptămâni după injuria glomerulară inițială. Generarea relativ crescută de 15-S-HETE se corelează cu nivelele înalte care au efect antagonist asupra acțiunilor LTB4. Sursa de 15-S-HETE produsă de glomerulii izolați este infiltratul macrofagic.

12. Metaboliții acidului arahidonic pe calea citocromului P-450

Rinichiul este una dintre cele mai bogate surse ale sistemului enzimatic microzomal CYP450 NADPH-dependent.

CYP450 constituie o superfamilie compusă din 10 familii de gene.

Metaboliții AA implicați în reglarea balanței de Na^+ și apă sunt catalizați sub acțiunea CYP450 fie pe calea unui sistem enzimatic de epoxigenaze care generează epoxizi 5,6-, 8,9-, 11,12- și 14,15-, care pot fi hidrolizați la dioli respectivi, fie printr-un sistem de monooxigenaze care generează produși de oxigenare în poziția omega și omega-1. Activitatea enzimatică predominantă este localizată în tubul proximal și ramul gros ascendent al ansei Henle. Epoxigenaza majoră din rinichi este membră a familiei CYP2C, iar omega sau omega-1 hidroxilarea este mediată prin enzime din familia CYP4A.

a. Stimuli pentru excreția metaboliților AA prin calea CYP450

Dieta hipersodată crește excreția renală a metaboliților CYP450 de AA și induce selectiv expresia izoformelor renale ale CYP450.

Terapia cu dehidrocorticosteron acetat după adrenalectomie, nefrectomie unilaterală, diabet experimental și sarcină alterează excreția metaboliților CYP450.

Clamparea arterei renale eliberează lipide, proces care poate fi inhibat cu antagoniști de CYP450. Acest sistem enzimatic reprezintă o adaptare fiziologică pentru creșterea excreției de sodiu prin modularea transportului epitelial și prin alterarea hemodinamicii.

Metabolismul AA CYP450-dependent are un rol major în geneza HTA: metabolismul CYP450 este accentuat în rinichi la hipertensivi. Depleția CYP450 renal (prin tratament cu hemarginat) previne dezvoltarea HTA! Producții de hidroxilare omega sau omega-1 a AA joacă un rol prohipertensiv, iar epoxizii CYP450-dependenți sunt antihipertensivi. Inhibiția CYP450 epoxigenazei renale microzomale induce HTA la șoarecele hrănit cu dietă hipersodată. 5,6-EET este vasodilatator și natriuretic prin inhibarea reabsorbției Na^+ în tubul colector.

Excreția urinară crescută de acizi dihidroxieicosatrienoici (DHET) - produși de degradare metabolică a 5,6-EET - este prezentă la femeile cu HTA indusă de sarcină.

Concluzia acceptată este că metaboliții CYP450 ai AA au un rol central în reglarea tonusului vascular și în natriureză.

13. Acțiunile la nivel renal ale derivaților metabolici CYP450 ai AA

8,9-EET este vasoconstrictor renal moderat a cărui acțiune este mediată prin generarea secundară de produși COX. 8(S),9(R)-EET crește rezistența arteriolară aferentă, reducând fluxul plasmatic, diferența transcapilară și, consecutiv, RFG per nefron. Nu sunt modificări semnificative ale Kf. Administrarea de indometacin inversează efectele 8,9-EET: rezistența arteriolară scade, crește rata fluxului plasmatic glomerular, diferența netă de presiune hidrostatică transcapilară, cu creștere consecutivă a RFG per nefron. Efectul vasoconstrictor al 8,9-EET este COX-dependent. Acțiunea vasoconstrictoare a epoxizilor poate limita gradul de vasorelaxare după nefrectomie unilaterală deoarece inhibiția metabolismului AA prin CYP450 după nefrectomie determină vasodilație pe rinichiul restant și creșterea RFG.

Acțiunea selectivă a EET pe rezistența vasculară preglomerulară, fără efect pe arteriolară aferentă sau pe contractilitatea celulelor mezangiale, este similară celei observate în timpul autoreglării de răspuns la creșterea presiunii arteriale sistemice sau la expansiunea volumului intracelular.

În contrast, 5,6-EET este produsul vasoactiv major al epoxigenazei produs în rinichi. Acțiunea vasodilatatoare a 5,6-EET este complet blocată de inhibiția COX.

Produșii de oxidare omega și omega-1 ai AA au efecte vasculare dependente de endotelul intact și de prezența COX.

14. Efectele metaboliților AA CYP450 asupra transportului

a. Tubul proximal

Metaboliții AA produși de fracțiunile microzomale ale cortexului renal via sistemul enzimatic CYP450 sunt majoritari la acest nivel. Tubul proximal este sediul major al activității enzimatice a CYP450 la nivelul rinichiului. 5,6-EET inhibă transportul Na^+ printr-un mecanism Ca^{2+} dependent. Producția de 5,6-EET CYP450 stimulată joacă un rol în natriureza indusă de AGT II. Tubii dreپți proximali secretă PAH, dar îl metabolizează fără implicarea COX. Expunerea tubilor la PAH crește metabolismul CYP450 al AA. PGE_2 este secretată de tubul proximal via un transportor care este inhibat de PAH.

b. Ramul gros ascendent al ansei Henle

La acest nivel are loc convertirea AA, via CYP450, în metaboliți activi care inhibă Na^+/K^+ -ATP-aza purificată. Formarea acestor metaboliți oxigenați ai arahidonatului de către celulele ramului gros ascendent este stimulată de doi hormoni peptidici, AVP și calcitonina. Acești compuși pot inhiba și sistemul de schimb $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, având și un efect protector al celulelor din ramul gros ascendent al ansei Henle ca răspuns la hipoperfuzie, prin scăderea necesarului de energie al Na^+/K^+ -ATP-azei.

c. Ductul colector

5,6-EET inhibă absorbția Na^+ și voltajul negativ transepitelial luminal, afectând transportul electrogenic al ionilor în ductul colector. Acest efect este cuplat cu creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+} , iar efectele 5,6-EET și ale Ca^{2+} pe transportul electrogenic al ionilor pot fi blocate de inhibitorii COX. Inhibiția transportului Na^+ de către 5,6-EET are loc în ductul colector: metaboliții AA CYP450 (împreună cu PGE_2 nativă) inhibă Na^+/K^+ -ATP-aza și modulează activitatea canalelor ionice.

Metabolismul secvențial al AA prin CYP450 și COX joacă un rol important în modificarea efectelor biologice ale PG. Exemplu - hidroxilarea la C 19 a PGE_2 generează un ligand selectiv EP_2 sau EP_4 . 19(R)-hidroxi- PGE_2 , care stimulează selectiv permeabilitatea pentru apă în ductul colector. Metaboliții CYP450 ai AA au efect pe transportul apei și la nivelul epiteliului tubului distal. Unii din compușii EET și DHET inhibă fluxul osmotic de apă indus de AVP. Cel mai potent dintre cei 4 DHET este 14,15-DHET (la fel de potent ca PGE_2) dar, spre deosebire de PGE_2 , acest compus are un efect minim pe voltajul transepitelial în ductul colector, deci nu pare să aibă nici un efect pe transportul Na^+ . 14,15-DHET inhibă și fluxul osmotic de apă indus de AMPc în ductul colector.

15. Izoprostanii

Sunt compuși PGF_2 -like produși de un mecanism nonciclooxygenazic care implică peroxidarea lipidică catalizată de radicalii liberi.

Producția lor este crescută în leziunile produse de radicalii liberi, fiind mediatori ai injuriei glomerulare induse de aceștia. Infuzia arterială intrarenală de 8-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ reduce RFG și FPR; crește rezistența pe aferență comparativ cu eferența, ceea ce diminuează presiunea hidrolică transcăpilară și RFG per nefron. Aceste modificări hemodinamice sunt abolite în prezența antagonistului de receptor TXA_2 , SQ 29548. Rezultate similare au fost obținute folosind un alt izoprostan, 8-izo- PGE_2 .

XVIII. EDEMUL RENAL

A. GENERALITĂȚI

Nu ne-am propus - la nici un capitol - să prezentăm elemente de istorie a nefrologiei. Ne permitem s-o facem aici, în fața unui sindrom relativ bine cunoscut.

Teoretic doi erau pilonii patogeniei edemului de cauză renală: proteinuria și hiperaldosteronismul.

Proteinuria, ca unic mecanism, era considerată responsabilă de instalarea sindromului edematos atunci când era atât de importantă încât serinemia scădea sub 2,5 g% - exemplu: sindromul nefrotic pur (glomerulonefrita cu leziuni minime).

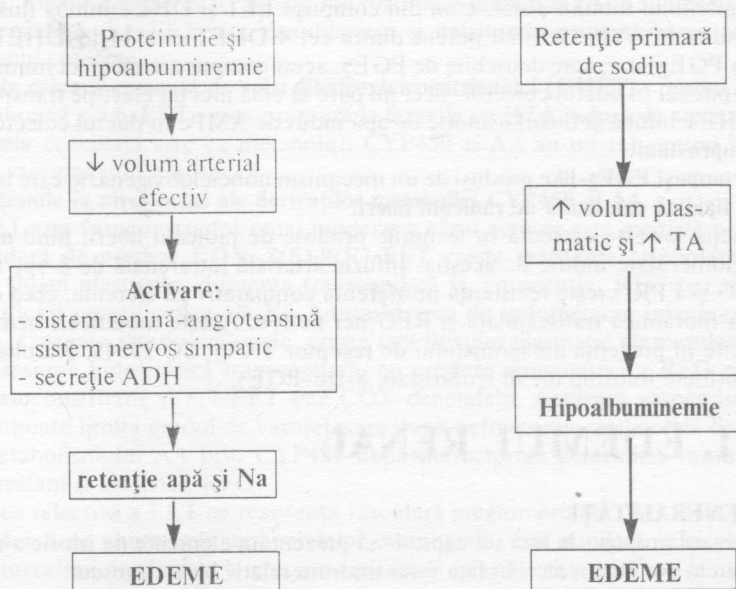
Hiperaldosteronismul era cauzat de hiperreninemie; hiperreninemia apărea în glomerulonefrita difuză acută, deci... Această modalitate simplistă de a explica patogenia edemului renal aparține teoriilor din anii '70 și este adevărată - parțial - doar pentru hiposerinemie.

B. GLOMERULONEFRITE ACUTE (GNA)

În GNA edemul rezultă din retenția primară de sodiu la nivel renal, determinată de scăderea RFG fără o creștere proporțională a excreției fracționale de sodiu; balanța sodată devine pozitivă. Scăderea RFG se datorează leziunilor glomerulare; nu se însoțește de o scădere proporțională a FPR, astfel că fracția de filtrare scade. Retenția de sodiu determină creșterea volumului extracelular cu următoarele consecințe: creșterea volumului sanguin, HTA, debit cardiac normal sau crescut, **activitatea reninei plasmatice și aldosteronul plasmatic normale sau scăzute**. Radiografia pulmonară evidențiază congestie vasculară determinată mai mult de supraîncărcarea hidrosalină decât de fenomenele de insuficiență miocardică per se. Bolnavii sunt oligurici de obicei și excreția fracțională a Na este scăzută. **Secundar pierderilor proteice urinare și a hemodiluției poate apărea hipoalbuminemie, de obicei neimportantă pentru formarea edemelor.** Nu toți bolnavii cu GNA au RFG scăzută; unii au RFG normală; aceasta se datorează efectului volumului extracelular crescut pe determinanții RFG: leziunile imune ale capilarelor glomerulare scad coeficientul de filtrare și, ca urmare scade RFG, dar acest efect este contracarat de creșterea FPR datorită creșterii volumului extracelular; astfel, RFG nu se modifică.

C. IRA ȘI IRC

• În IRA apare o întrerupere bruscă a capacității rinichiului de a menține balanța hidrosalină; totuși, edemul nu reprezintă o trăsătură predominantă la debut și bolnavii sunt de obicei diagnosticați și tratați când semnele bolii de bază sau ale uremiei predomină și edemele nu au avut timp să apară. La unii bolnavi, leziunile masive tisulare pot produce un sindrom determinat de creșterea difuză a permeabilității capilare și anasarcă.



● În IRC de orice cauză, scăderea RFG se însoțește de creșterea excreției fracționale a Na, așa încât retenția de sodiu este minimă.

D. SINDROMUL NEFROTIC

Proteinuria și hipoalbuminemia pot reduce volumul sanguin efectiv, ceea ce stimulează diferiți factori neuroumoral (sistemul renină-angiotensină-aldosteron, creșterea activității sistemului nervos simpatic, secreția de hormon antidiuretic), ducând la retenție renală de sodiu și edeme. În același timp, sindromul nefrotic se poate asocia cu retenție primară de sodiu la nivel renal, ducând la creșterea volumului plasmatic, HTA și edeme.

Volumul plasmatic poate fi normal sau crescut în SN; la bolnavii cu leziuni minime și RFG normal apare însă hipovolemie; activitatea reninei plasmatice (ARP) și aldosteronul seric sunt crescute la cei cu hipovolemie și scăzute la cei cu hipervolemie; indiferent de modificările volumului plasmatic, în sindromul nefrotic volumul interstițial și Na total al organismului sunt crescute la cei cu edeme. Reabsorbția crescută a Na are loc la nivelul nefronului distal. Hipoalbuminemia din SN scade presiunea coloid osmotică din circulația postglomerulară a rinichiului, ceea ce determină scăderea reabsorbției proximale a sodiului. În final, excreția fracțională a Na este scăzută prin creșterea reabsorbției la nivel distal.

Prostaglandinele renale joacă un rol important în menținerea hemodinamicii renale în SN, întrucât administrarea de AINS la acești bolnavi poate produce reducerea severă a RFG cu IRA.

Pacienții cu SN cu volum plasmatic scăzut au nivele plasmatice crescute de peptid natriuretic atrial, care contribuie și el la menținerea unei balanțe sodate pozitive.

Edeemele ușoare la nefrotici pot fi tratate numai prin restricție de sodiu în dietă. Edeemele mai mari necesită tratament cu diuretice. Tiazidicele sunt de obicei ineficiente și agravează hiperlipemia. Diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanidă) sunt mult mai eficiente dacă hipoalbuminemia nu este severă; lipsa de răspuns la diuretice poate fi corectată prin administrare prealabilă de albumină umană desodată i.v. Asocierea de metolazonă cu furosemid este eficientă, dar K seric trebuie monitorizat pentru a preveni hipokalemia; la bolnavii cu tendință la hipokalemie se pot administra tiazidice în combinație cu diuretice care economisesc K (amilorid, triamteren, spironolactonă). Albumina umană desodată nu este indicată pentru a crește albuminemia; albumina administrată se elimină prin urină în circa 24 ore.

E. COMPLICAȚIILE SINDROMULUI EDEMATOS

● Edeme periferice:

- celulită;
- tromboze venoase;
- tulburări ale acuității vizuale datorită edemului periorbital;
- dureri;
- dermatită de stază, ulceratii cutanate;
- edem scrotal, penian (eventual cu obstrucție urinară secundară);
- limitarea activității fizice;
- revărsate pleurale.

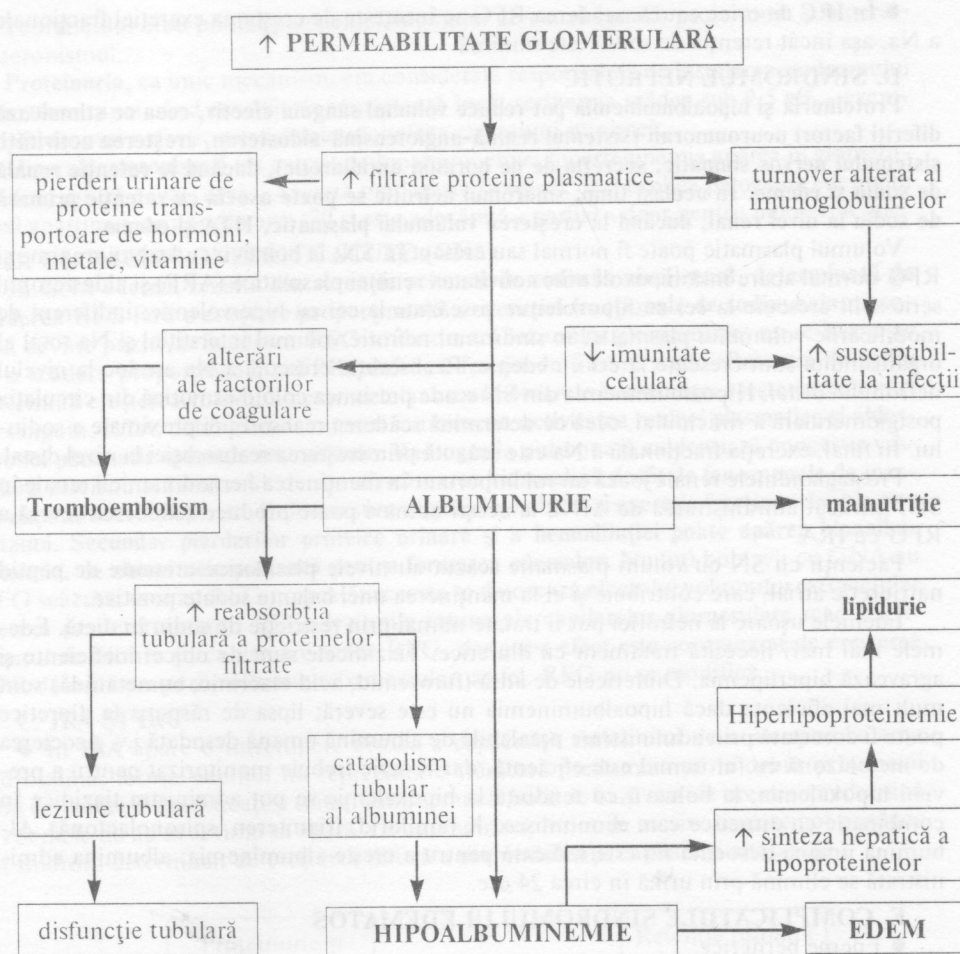
● Ascita

- scăderea absorbției intestinale;
- reflux esofagian;
- dispnee datorită reducerii excursiilor diafragmatice;
- hernii ombilicale, inghinale;
- peritonite bacteriene.

F. TRATAMENTUL EDEMULUI

1. Măsurile generale - valabile în edeme de orice cauză.

a. **Tratamentul bolii de bază** nu este posibil sau eficient în toate cazurile. Este prezentat în capitolele care tratează bolile de bază.



b. Repausul la pat este urmat de creșterea volumului sanguin datorită diminuării celui din venele periferice; aceasta duce la creșterea debitului cardiac cu creșterea perfuziei renale și a excreției renale de sodiu; în plus, repausul la pat se asociază cu reducerea nivelurilor plasmatice ale hormonului antidiuretic și aldosteronului, ceea ce facilitează creșterea excreției de apă și sodiu.

c. Restricția de sare în dietă

Cu excepția IRC, în majoritatea stărilor edematoase excreția urinară a sodiului este scăzută (frecvent sub 10mEq/zi). Pentru a crea o balanță sodată negativă ar fi necesară o restricție severă de sare în dietă, practic greu de realizat (un aport < 20mEq/zi). De aceea, restricția de sare este mai importantă în prevenirea accentuării edemelor decât în resorbția celor deja prezente. Restricția de sare permite reducerea dozei zilnice de diuretice, deci a riscului de toxicitate a diureticelor.

d. Administrarea de diuretice poate fi singura măsură terapeutică la bolnavii cu edeme mici. Se pot folosi fie diuretice cu acțiune la nivelul nefronului distal (tiazide, hidroclorotiazidă, clortalidonă, metolazonă), diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanidă), diuretice economisitoare de potasiu (spironolactonă, amilorid, triamteren). Diureticele economisitoare de potasiu trebuie evitate la cei cu insuficiență renală, ca și administrarea de suplimente de potasiu.

● Deoarece retenția de sodiu care duce la formarea edemelor poate reflecta în unele cazuri răspunsul normal al rinichiului la modificările fiziopatologice, terapia cu diuretice poate fi privită ca o întrerupere farmacologică a unui mecanism compensator; acest lucru contribuie la apariția efectelor toxice ale diureticelor, precum și la lipsa de răspuns la terapia cu diuretice. Lipsa de răspuns la diuretice poate apărea dintr-o varietate de cauze (tratament ineficient al bolii de bază, proastă absorbție datorită edemului intestinal, dozaj incorect). Cel mai frecvent este însă vorba de depleție de volum cu scăderea RFG și creșterea reabsorbției Na proximal de locurile de acțiune ale diureticelor. Nivelul sanguin crescut al ADH și/sau al aldosteronului pot contribui la creșterea reabsorbției tubulare de Na și apă.

● La bolnavii cu proteinurie, legarea diureticului de proteine în fluidul tubular interferează cu acțiunea sa la nivel tubular și sunt necesare doze mult mai mari. Administrarea în PEV continuă a unui diuretic de ansă are eficiență mult mai mare la bolnavii cu insuficiență renală cronică decât aceeași doză administrată în mai multe prize.

2. Măsuri specifice

a. Pleurocenteza și paracenteza

Pleurocenteza este indicată când revărsatul pleural este în cantitate mare și compromise funcția respiratorie. Paracenteza este mult mai eficientă în îndepărtarea ascitei decât diureticele; efectuarea ei fără refacerea concomitentă a volumului plasmatic se însoțește de scăderea volumului intravascular cu apariția insuficienței renale și/sau a hiponatremiei.

b. Administrarea în PEV de albumină umană desodată este lipsită de eficiență, întrucât întreaga cantitate de albumină se elimină urinar într-un interval de 24 ore.

c. Imersia în apă a întregului corp timp de 4-5 ore se însoțește de creșterea volumului sanguin prin redistribuția sângelui din periferie în venele mari ale toracelui, cu creșterea secundară a natriurezei. Deși efectul este impresionant, el este tranzitoriu.

XIX. DIURETICELE

A. DEFINIȚIE

Diureticele sunt acele medicamente care cresc eliminarea urinară de Na^+ și apă, având ca efect creșterea diurezei. Sunt considerate diuretice doar medicamentele care acționează la nivelul rinichiului, nu și cele care au acțiune de creștere a diurezei prin alte mecanisme. Digitala crește diureza atât prin creșterea debitului cardiac, cât și prin acțiune diuretică renală (asemănare a formulei chimice cu cea a spironolactonei).

B. CLASIFICARE

În funcție de structură și mecanism de acțiune se clasifică în:

- xantince;
- mercuriale;
- inhibitori ai anhidrazei carbonice;
- tiazidice;
- diuretice de ansă;
- diuretice osmotice;
- diuretice care economisesc potasiul.

C. SEDIUL ACȚIUNII

1. La nivelul tubului proximal își exercită efectul:

- diureticele osmotice;
- xantinicele;
- inhibitorii anhidrazei carbonice.

2. Active la nivelul ansei Henle:

- diureticele de ansă;
- tiazidicele (dar și la nivelul TCP);
- mercurialele.

3. Cu acțiune la nivelul tubului distal:
- diureticele care economisesc potasiul.

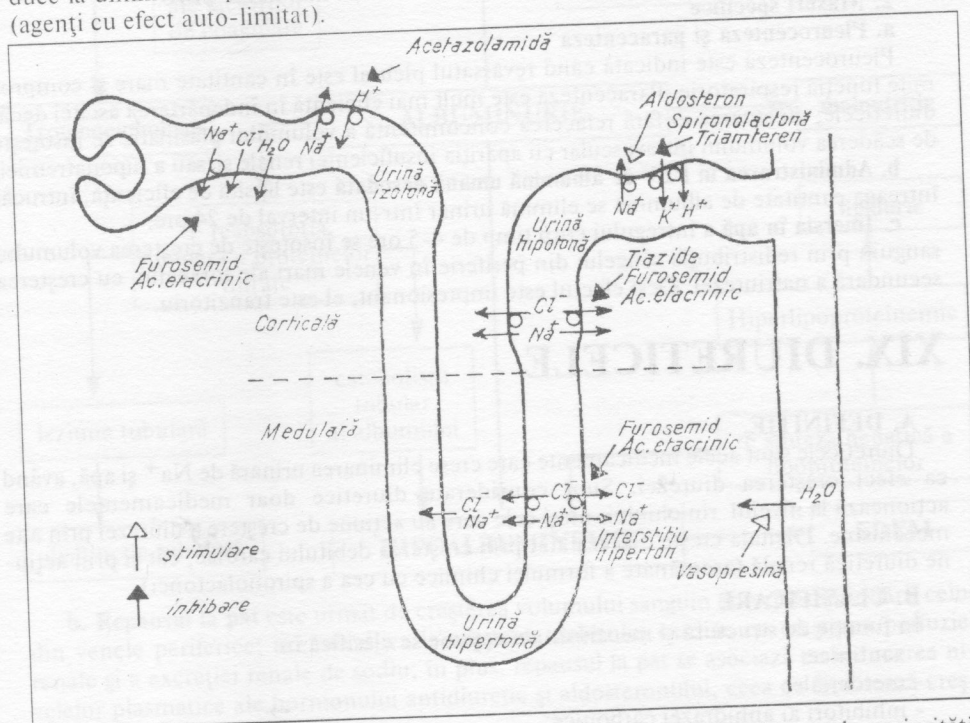
D. INDICAȚII TERAPEUTICE

În funcție de intensitatea efectului dorit sunt utilizate în terapie unică sau în asociere în tratamentul afecțiunilor care implică dereglări în distribuția fluidelor organismului (edeme, HTA).

O a doua utilizare, derivată din acțiunea diuretică, este aceea de reducere a toxicității unor substanțe ingerate sau administrate. Administrarea de manitol este dovedită a reduce toxicitatea renală a cisplatinului; alcalinizarea urinei prin administrare de acetazolamidă crește eliminarea salicilaților.

E. EFECTE ADVERSE

1. Administrarea îndelungată a mercurialelor sau a inhibitorilor anhidrazei carbonice duce la diminuarea până la dispariție a efectului acestora, ceea ce le limitează utilizarea (agenți cu efect auto-limitat).



2. Hipokaliemia este unul dintre cele mai importante efecte adverse ale majorității diureticelor; alte modificări produse de administrarea agenților diuretici sunt cuprinse în tabel:

Diuretic	Hiperglicemie	Hiperuricemie	Hipokaliemie	Ototoxicitate	Excreția calciului
tiazidice	+	+	+	-	<
acid etacrinic	+	+	+	+	>
furosemid	+	+	+	+	>
bumetanidă	+	+	+	+	>
mercuriale	-	-	-	-	-
acetazolamidă	-	-	+	-	<
indapamidă	+	+	+	-	<

F. INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE (IAC)

Primul IAC folosit în practica medicală a fost sulfanilamida. Astăzi IAC - acetazolamidă fiind cap de serie - sunt folosite numai pentru studiul mecanismelor de transport renal și în glaucom.

1. Efecte ale acetazolamidei:

- diureză alcalină brută (Na^+ , K^+ , HCO_3^- cresc; pH, NH_4 scad);
- blochează deshidratarea catalitică a acidului carbonic luminal;
- scad producția intracelulară prin contratransport de sodiu a H^+ ;
- scad ieșirea peritubulară a HCO_3^- .

Deși acționează pe TCP, răspunsul natriuretic e slab deoarece:

- dezvoltă acidoză metabolică sistemică, ceea ce le reduce acțiunea;
- un grad de reabsorbție a HCO_3^- persistă și după blocarea AC;
- există HCO_3^- nereabsorbit la schimb cu Na^+ (care atrage și Cl^-);
- HCO_3^- este blocat în TCP, dar poate fi reabsorbit distal.

2. Indicații:

- cure scurte în intoxicații cu salicilați, fenobarbital;
- cure scurte în hiperuricemie, hiperuricemie;
- în alcaloza cronică indusă de diuretice de ansă la insuficienții respiratori cronici;
- reducerea presiunii intraoculare, scăzând transportul HCO_3^- și Na^+ prin procesele ciliare;
- stimularea respirației - IAC sunt recomandate în răul de înălțime și în sleep apnea;
- reduc formarea LCR - în hidrocefalia refractară;
- CPC compensat - dau hiperventilație și la subiectul normal;
- reduc formarea endolimfei - în sindrom Menière;
- paradoxal - IAC în paralizia periodică hiperkaliemică.

3. Reacții adverse:

- parestezii, maleză, tulburări gastrointestinale, scăderea libidoului; aceste reacții adverse diminuează/dispar la întreruperea tratamentului și administrarea NaHCO_3 ;
- precipită encefalopatia portală (NH_4 , acidoza hipokaliemică);
- osteomalacie în cazul administrării concomitente cu fenitoin, fenobarbital;
- teratogeneza;
- acidoză metabolică severă la vârstnici și diabetici;
- cristalurie crescută, colici renale;
- discrazii sanguine (anemie aplastică, leucopenie, trombocitopenie);
- hirsutism, accentuare schizoidie, litiază, impotență - în administrări prelungite.

4. Forme de prezentare

- tablete a 250 mg;
- capsule a 500 mg;
- flacoane a 500 mg pudră pentru preparare instantanee.

Preparate

EDEREN - Diamox, Glaucomide, Diuriwas, Glaupax.

5. Administrare

- efect scăzut la administrare concomitentă de NH_4Cl ;
- scad acțiunea și eliminarea unor substanțe ce necesită un pH acid;
- terapia concomitentă cu NaHCO_3 produce litiază;
- autolimitarea acțiunii se datorește acidozei metabolice sistemice;
- crește toxicitatea salicilaților;
- pot decompensa o IRC medie;
- beneficiu în alcaloza metabolică însoțită sau nu de clorhidroze congenitală; 250-375 mg pe zi, la două zile; 5 mg/kgc/zi (maximum 30 mg), până la maximum 1000 mg/zi în trei doze în glaucom; peak la 2 h, $\text{TI}/2 = 3-6$ h; efectul apare la 60-90 minute, dispare la 8-12 h;
- 500 mg i.v. în scop diagnostic pentru sindrom Menière;
- i.v. în stările epileptice neconvulsive: petit mal catamenial.

Metazolamida - similară Acetazolamidei, cu acțiune de 8-10 h și efect diuretic redus.

G. DIURETICE OSMOTICE (OSM)

Sunt substanțe administrabile intravenos care se distribuie extracelular, sunt filtrate liber glomerular și neresorbite tubular. Soluții hipertone, acționează prin atragerea apei din eritrocite, celule cerebrale, alte celule; aceasta produce diluarea sângelui, cu hiponatremie, hipocloremie și hipocarbonatemie (acidoză de expansiune). În celule se vor concentra K^+ , H^+ ; ulterior H^+ iese din celule și poate accentua acidoza. Aceste efecte sunt compensate de rinichi, care elimină în cantitate crescută H^+ și K^+ . În administrare prelungită pot determina deshidratare hipernatremică (dacă nu se ingeră sau se administrează apă) deoarece procesul de concentrare urinară este inhibat.

1. Ureea $NH_2-CO-NH_2$; $G=60,06$; incoloră, transparentă, higroscopică, inodoră sau aproape inodoră, cristale prismatice.

Solubilitate 1/1-1,5 cu apa și alcoolul fierbinte 1/10-12 cu alcoolul. Incompatibilitate cu acidul nitric, alcaline, formaldehida; soluția apoasă hidrolizează, în caz de păstrare, eliberând amoniac și CO_2 .

a. Reacții adverse

- soluția apoasă izoosmotică hemolizează hematiile în 45 minute;
- per os produce iritație gastrică, greață, vărsături;
- administrată i.v.: cefalee, greață, vărsări, confuzie, ușoară hipotensiune; administrarea rapidă produce hemoliză; extravazarea produce flebită chimică, necroză.

Absorbția gastrointestinală este foarte bună; difuzează în toate țesuturile și lichidele organismului, traversează bariera placentară; se elimină neschimbată prin urină. Utilizarea sa aparține istoriei medicinei - ca diuretic osmot ic i.v. în glaucom acut, hipertensiune intracraniană, pentru a menține diureza postchirurgical, „pentru a permite sulfamidelor să traverseze bariera hematoencefalică în meningite“. Menționarea sa aici este făcută și pentru a aminti inutilitatea administrării altor diuretice osmotice la un bolnav cu uremie importantă.

b. Administrare

- soluție 30% în glucoză 5-10% 4 ml/min - 1-1,5 g/kg/zi, maximum 120 g/zi;
- soluție 40-50% intraamniotic pentru declanșarea travaliului;
- cremă 10% în ihtioză, boli hipercheratozice ale pielii (Alphaderm);
- soluție sterilă în containere bine închise - Aquacarte, Basodexan.

2. Isosorbid $C_6H_{10}O_4$ soluție 70-80%, culoare gălbuie, protejată de lumină. Mai puțin iritant decât ureea, anticipează apariția manitolului. Rapid absorbit digestiv, se administrează oral deși este rău tolerat. 1-3 g/kg, efect la 30 minute care dispare în 5-6 h. Unică indicație - glaucom.

3. Manitol

$C_6H_{14}O_6$; izomer al sorbitolului; pudră cristalină, albă, dulce, solubilă în apă 1/6, izoosmotică cu serul la 5,07 g%. Soluția are pH-ul 4,5-7,0; cristalele din soluție dispar prin încălzire (apar cristale la concentrație > 25% când se folosesc pungi de plastic).

Nu se administrează concomitent cu sângele; nu se adaugă soluțiilor de NaCl sau KCl.

a. Reacții adverse

- hipervolemie și acidoză la doze mari;
 - deshidratare cu exacerbarea tulburărilor SNC;
 - diaree în administrare orală;
 - IRA la doze mari (?);
 - flebită la administrare incorectă i.v.;
 - soluția 20% are 1099 mOsm/l; simptomele hiperosmolarității: sete, tahicardie, hipotensiune, hipertermie, convulsii, comă - apar la >320 mOsm/l, cu exitus la >350 mOsm/l;
 - se evită folosirea manitolului în pregătirea pentru colonoscopie, chirurgie colonică -
- dă concentrații explozive intracolonic de H^+ ; tratamentul cu Tetraciclină + Metronidazol reduce acest risc;
- intoxicația răspunde mai bine la hemodializă decât la dializă peritoneală.

b. Contraindicații

- EPA;
- hemoragii cerebrale (cu excepția craniotomiei);
- IRA cu flux sanguin redus (intoxicație cu apă prin expansiunea extracelulară).

c. Indicații

- producerea diurezei osmotice (inclusiv în IC refractară);
- IRA - pentru creșterea fluxului urinar (reacții fals pozitive pentru etilenglicol) - efect la 1-3 h; doză de 200 mg/kg din sol. 25% (circa 50 ml) administrată timp de 3-5 minute va da o diureză de cel puțin 50 ml/h în următoarele 3 h; în caz de răspuns se vor administra maximum 200 g/24 h;
- reducerea presiunii intracraniene și intraoculare (efect la 15 minute), deși nu depășește bariera hematoencefalică - 0.5 g/kg timp de 15 minute, cu posibilă repetare după 4-6 h;
- instilații vezicale - sol. 5%:
- prevenirea IRA în chirurgie cardiovasculară, în crush-syndrom (alcalinizare concomitentă);
- prevenirea IRA în intoxicații cu aspirină, barbiturice, substanțe de contrast;
- coma hepatică - scade edemul cerebral, reduce icterul;
- diminuează sindromul de dezechilibru dialitic;
- reducerea toxicității cisplatinului.

d. Administrare

- se absoarbe puțin la administrare orală; este total metabolizat hepatic până la CO_2 ;
- se distribuie extracelular în circa 3 h de la administrarea i.v.; se elimină 83% renal, după 24 h;
- sol. > 18% sunt suprasaturate și cristalizează, motiv pentru care vor fi administrate cu perfuzoare cu filtru și prealabilă încălzire.

FORME soluție 10-20%, pungi a 250-500 ml; seringi dispozabile a 50 ml.

H. DIURETICE DE ANSĂ (DA)

Acțiune la nivelul **ramurii ascendente a ansei Henle**; este vorba de schimbul $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ care se face cu ajutorul $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ -azei care este localizată în membrana peritubulară și menține o concentrație intracelulară joasă de Na.

Sunt descrise două clase de diuretice de ansă:

- Furosemid, bumetanidă, piretanidă - inhibiție rapidă a transportului de sare;
- Acid etacrinic, indacrinona, acid tienilic - inhibiție lentă, incompletă, reversibilă.

Unele au efect „slab” și pe TCP; slab IAC; unele seamănă cu tiazidele.

- **Efect esențial** - inhibă reabsorbția NaCl în TCP;

- cresc calciuria cu > 30% prin două mecanisme:

- scad potențialul transepitelial lumen-pozitiv;
- stimulează cAMP cu reabsorbție < Ca;

- cresc magneziuria cu > 60% (inhibă reabsorbția pasivă voltaj-dependentă);

- uricozurie abruptă de scurtă durată; ulterior poate crește reabsorbția distală; unele DA

au efect și distal, pe reabsorbție - diureticele uricozurice;

- nu scad FG sau fluxul sanguin renal, dar produc redistribuire sanguină de la nefronii profunzi spre cei superficiali (acțiune pe PG, AGT II);

- în deshidratare se reabsoarbe NaCl în porțiunea subțire a AH, ceea ce produce un efect „lumen diluat/interstițiu concentrat”. DA vor inhiba această reabsorbție, ceea ce produce poliurie (când există hiperhidratare, excreția apei libere este în exces).

Există peste 100 DA.

1. Furosemid - $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$

Pudră albă insolubilă în apă; soluția precipită cu dobutamina, gentamicina, netilmicina. A se feri de lumină.

a. Efecte adverse

- diselectrolitemii la doze mari (pierderi de Na, K, Cl cu alcaloză); hipovolemie;
- surditate la administrare concomitentă de ototoxice;
- hiperglicemie și glicozurie, dar mai puțin decât tiazidicele;

- hiperuricemie cu precipitarea unor atacuri de gută;
- hipercalcemie - litogeneză mai ales la nou-născuți.

b. Absorbție

- bună la 60-70% din cazuri;
- redusă la 40% din cazuri în IRC;
- $T_{1/2} = 1 \text{ h}$ și $1/2$, eliminat predominant renal, aproape nemodificat;
- traversează placentă și trece în lapte;
- probenecidul îi crește concentrația serică;
- administrarea concomitentă de AINS îi reduce efectul;
- dieta hiposodată îi reduce efectul.

c. Administrare

- efect la 5 minute i.v. și la 30 minute oral; durată < 6 h oral, < 2 h i.v.;
- inhibă reabsorbția electroliților în ramul ascendent al AH, ca și în tubul distal; pare a avea efect și asupra TCP;
- efect dependent de doză (nu ca la tiazidice), utilizat în doze de la 20 mg la 2000 mg.

d. Forme de prezentare

Aluzine cp. a 20, 40 și 500 mg;
 Diumide-K: furosemid 40 mg + KCl 600 mg;
 Frumil: furosemid 40 mg + amilorid 5 mg;
 Frusene: furosemid 40 mg + triamteren 50 mg;
 Lasikal: furosemid 20 mg + KCl 750 mg;
 Lasilactone: furosemid 20 mg + spironolactonă 50 mg;
 Min-I-Jet Frusemide Injection 10 mg/ml, seringi de 4, 8, 10, 12, 25, 50 ml.

2. Bumetanida

Mai puternic decât furosemidul; metabolizat mai mult, deci mai puțin ototoxic în IRC; la doze mari dă dureri musculare.

1 mg bumetanidă = 40 mg furosemid

a. Forme de prezentare

Burinex cp. a 1mg și 5 mg;
 Burinex-K: 0,5+750 KCl.

3. Acid etacrinic - cel mai ototoxic dintre DA (nu se administrează în IRC)

Același profil ca furosemidul.

a. Efecte secundare: caracteristic - diaree profuză.**b. Administrare**

- 50-400 mg/zi per os sau i.v.

Forme - Edecrin cp. 50 mg și fiole a 50 mg.

I. DIURETICELE TIAZIDICE (T)**1. Loc de acțiune** - ansa Henle (ram ascendent) unde blochează reabsorbția cuplată Na^+/Cl^- ;

- slab inhibitoare ale AC;
- la doze mari cresc excreția Na^+ și HCO_3^- prin mecanism proximal;
- inhibă reabsorbția NaCl și apei din tubii colectori medulari;
- nu lezează mecanismele de concentrare a urinei;
- cresc excreția NaCl cu lezarea diluției; la bolnavii care au capacitatea de concentrare intactă se poate produce hiponatremie;
- reduc excreția de Ca prin:
 - reducerea absorbției Na cu creșterea absorbției Ca; blocarea intrării NaCl luminal poate reduce suficient concentrația Na astfel încât se produc modificări ale schimbului bazolateral Na^+/Cl^- ;
 - mecanism PTH-independent, ca răspuns la scăderea volumului extracelular (hipocalciuria este scăzută la cei cu dietă hiposodată, prezervată la cei cu hipoparatiroidism);
- cresc magneziuria;
- reduc clearance-ul uraturului secundar depleției LEC cu creșterea reabsorbției uraturului.

2. Absorbție

- rapidă intestinală;
- eliminare predominant renală;
- ineficiente la o creatininemie > 4mg%.

3. Indicații

- terapia de elecție a HTA cu funcție renală normală.

4. Efecte adverse

- hipokalemie uneori gravă; hipomagneziemie. Ambele sunt periculoase la cardiicii digitalizați și la cirofici;
- hiponatremie;
- alcaloză hipocloremică;
- azotemie tranzitorie la cei cu funcție renală lezată;
- cresc uricemia (CI în gută);
- deteriorează toleranța la glucide;
- cresc colesterolul;
- ocazional reacții alergice, nefrită interstițială, impotență la hipertensivi, pancreatită, AHAI, purpură trombocitopenică și netrombocitopenică, granulocitoză, fotosensibilitate, icter colestatic.

5. Clorotiazida

a. Precauții:

- crește riscul encefalopatiei la cirofici;
- poate agrava o disfuncție renală;
- acutizează LES;
- crește toxicitatea tonicardiacelor;
- accentuează efectul antihipertensiv al altor medicamente;
- diminuează răspunsul la amine presoare;
- nu se recomandă administrarea concomitentă cu litu deoarece crește litemia;
- interferează cu dozarea proteina fixatoare de iod (PBI), care este crescută fără ca bolnavul să fie hipertiroidian;
- inhibă lactația;
- combinat cu propranololul crește mult colesterolul;
- interferează cu dozarea de 17-hidroxicetosteroidi;
- efect paradoxal antidiuretic la pacienții cu diabet insipid;
- reduce rezistența periferică.

b. Absorbție

- incompletă și variabilă: $T_{1/2} = 45-120$ minute; efect maxim la 12 ore; răspuns la 2 ore după ingestie;
- în HTA are efect după minimum 4 săptămâni !

c. Administrare

Doza

- 0,5-1 g x 2/zi; se poate administra de 2 ori pe săptămână oral;
- 0,5-1 g i.v. de 1-2 ori pe zi.

Se poate adăuga KCl, dar nu pe termen lung. Poate fi asociat cu antialdosteronice. Diverse combinații cu metildopa, rezepină.

6. Hidroclorotiazida (HC) - $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Are aceleași efecte ca și clorotiazida.

Doza este de 50-200 mg/zi, administrare obișnuită de 2 ori pe săptămână.

Forma de administrare acceptată în țările anglosaxone este combinația cu amilorid 10/1 (Coamilorid care este același lucru cu Moduretic, Hypertane = 50 mgHC+5 mg amilorid).

Alte forme: Esidrex + K (25 mg sau 50 mg); Nefrix cp. a 25 mg.

7. Hidroflumetiazida (H)

Efect în 24 ore.

Forme: Aldactide (H 25 mg + spironolactonă 25 mg); Hydrenox = H 50 mg.

8. Indapamida

Efect la 36 ore; IAC minor.

Forme: Fludex cp. a 2,5 mg; doza pe zi este de 2,5-5 mg; Natrilix.

9. Mefrusid

Forme: Mefrusal cp. a 25 mg și 50 mg; identic cu Nefrix; Baycaron

10. Metolazona

Efect în 24 ore.

Nu scade RFG și poate fi administrată până la un clearance creatinină de 10 ml/min. De încercat la cei care nu răspund la Nefrix, în IRC.

Forme: Metenix Hoechst 5mg/cp.

11. Politiazida

Efect în 48 ore în doză mică.

Forme: Renese cp. a 1 mg; Nephрил.

12. Chinetazona

Forme: Hidromox identic cu Nefrix; Aquamox.

13. Acid tienilic

Este deosebit de Nefrix prin faptul că scade uricemia, fiind uricozuric. Incriminat în etiologia insuficienței hepatice acute, motiv pentru care este interzis în anumite țări.

Forme: Selcryn cp. a 250 mg = 50 mg Nefrix; Diflurex.

14. Xipamida

Are absorbție foarte bună.

Forme: Diurexan cp. a 20 mg.

15. Clortalidona

Efect după 48 ore.

Se poate administra în IRC până la un clearance creatinină = 10 ml/min.

Forme: Hygroton + K cp. a 50 mg sau 100 mg.

16. Alte tiazidice

Ciclopentiazida (Navidrex)

Ciclotiazida (Anhydron, Fluidil)

Epitiazida (Thiaver)

Clorexolona (Nefrolan)

Butiazida (Saltucin)

Bentiazida (Dytide)

Bendrufluazida (Aprinox, Urizide, Naturetin).

J. DIURETICE CARE ECONOMISESC KALIU (DEK)

DEK au acțiune pe **porțiunea distală a nefronului** și se clasifică astfel:

- cele care nu interferează cu receptorii aldosteronului (amilorid, triamteren);
- antagoniști competitivi ai aldosteronului (spironolactona).

● Acțiune

- pe ultima porțiune a tubului distal;
- pe ducturi colectoare corticale.

Inhibă captarea luminală a Na; scăderea concentrației intracelulare de Na diminuează activitatea Na^+/K^+ -ATP-azei bazolaterale, ceea ce reduce și concentrația intracelulară de K, deci posibilitatea de secreție a K.

Diminuează potențialul electronegativ transepitelial, reducând gradientele electrochimice pentru secreția de K și H.

Produce natriureză modestă.

Acțiune esențială - economisesc K, fapt mai evident în condiții de hiperaldosteronism. Amiloridul și triamterenul reduc calciuria și magneziuria.

1. Spironolactona - $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$

a. Efecte adverse

- tulburări digestive;

- ginecomastie, hirsutism, îngroșarea vocii, dismenoree (prin reducerea activității 17-hidroxi-lazei), impotență, scăderea libidoului (acțiune antiandrogenică pe celulele țintă);
- efect teratogen;
- creșteri tranzitorii ale valorilor ureei;
- hiponatremie și hiperkalemie.

Nu se administrează în hiperkalemie, în IRC, în orice afecțiune care produce oligurie; nu se asociază cu alt DEK, **nu necesită supliment de K (este contraindicat).**

Precauție în DZ, deoarece hiperkalemia se instalează mai rapid.

Nu se recomandă în timpul lactației.

Excreția urinară de spironolactonă scade cu 30% în cazul administrării concomitente de aspirină.

b. Absorbție

Absorbție digestivă foarte bună.

Canrenoat de K - un metabolit activ - are $T_{1/2} = 10-35$ ore; traversează placenta și este eliminată prin lapte. Steroid cu structură asemănătoare aldosteronului, își începe efectul la 10-20 ore de la administrare și devine eficient după 2-3 zile de la administrare, iar la întrerupere efectul persistă încă 2-3 zile.

c. Administrare

Se începe cu 100 mg/zi = 3 mg/kg (unii încep cu 400 mg/zi, dar numai în hiperaldosteronismul primar; 100-400 mg preoperator pentru hiperaldosteronism).

Poate fi recomandat bolnavilor renali, dar numai la un clearance creatinină >50 ml/min.

Forme - există sub formă de cp. a 25, 50 și 100 mg și sub diverse combinații cu diuretice de ansă, tiazidice. Nu există spironolactonă injectabilă, ci Canrenoat de potasiu 20 mg/ml, fiole a 10 ml, forma solubilă pentru administrarea parenterală a canrenonei.

2. Amilorid

Absorbție $< 50\%$.

$T_{1/2} = 6-9$ ore.

Este excretat renal nemodificat. Efectul apare la 2 ore după ingestie și durează 24 ore.

Doza zilnică este de 5-10 mg, maximum 20 mg.

Forme: Arumil, Midamor, Modamide, Pandiuren, Nirulid.

3. Triamteren

Producător de nefrolitiază, crește acidul uric și produce discrazii sanguine.

În combinație cu AINS poate produce IRA. Absorbție 50-60%. $T_{1/2} = 2$ ore. Efect 7-9 ore.

Ca unic diuretic - ideal 100 mg dimineața și la prânz; nu se depășește doza de 300 mg/zi. Se găsește sub formă de cp. a 50 mg.

Forme: Dytac, Diesse, Triamteril.

Triamterenul și amiloridul nu necesită suplimentare de K și își instalează efectul după câteva zile de administrare. Se dau de regulă, în combinație cu tiazidice sau diuretice de ansă.

K. MERCURIALE (MER)

Apartin istoriei medicinei datorită multiplelor efecte secundare: stomatită, tulburări gastro-intestinale, vertij, rash, discrazii sanguine, deshidratare, uremie, alcaloză hipocloremică.

Administrarea i.v. este urmată uneori de hipotensiune arterială, aritmii, moarte subită. Folosite inițial i.v., combinate cu teofilină.

Sunt contraindicate în IRC, fiind nefrotoxice. **Forme:** Salygran-Sterling, Uragan; Mercurofilină fiole a 500 mg Hg + Teo; Meretoxilină Procaină pentru administrare i.m. (provoacă iritație locală mai redusă).

L. XANTINELE au fost folosite ca diuretice anterior tiazidicelor. Acționează identic cofeinei (inhibarea fosfodiesterazei); teofilina are efect diuretic mai puternic decât al cofeinei. Supradozajul de teofilină poate produce rabdomioliză. Absorbție digestivă foarte bună, dar cu efect scurt (2-3 ore; 4-12 ore în cazul preparatelor retard). Efect benefic în colica renală, unde durerea dispare la $> 80\%$ din bolnavi!

XX. FACTORI DETERMINANȚI AI CIRCULAȚIEI RENALE

A. MECANISME CELULARE CARE REGLEAZĂ REZISTENȚA VASCULARĂ RENALĂ

Factorii determinanți ai FPR, RFG și ai ratei de reabsorbție capilară peritubulară sunt reglați de factori care controlează musculatura netedă și reactivitatea celulelor contractile mezangiale.

- Factorul principal este creșterea activității Ca^{2+} intracelular. Stimulii contractili cresc Ca^{2+} intracelular prin deschiderea canalelor sarcolemale de Ca sau/și prin eliberarea Ca din stocurile intracelulare. Există două tipuri de canale de Ca^{2+} : **voltaj-dependente** (activate de depolarizarea membranei) și **receptor-dependente** (activate de cuplarea de ligand-receptor). Creșterea Ca^{2+} citosolic activează calmodulina care activează miozina, permițând interacțiunea actină-miozină. Microvascularizația postglomerulară este mai puțin dependentă de Ca^{2+} decât cea preglomerulară (blocantele de Ca produc vasodilatație în segmentele preglomerulare și au mică influență asupra celor postglomerulare).

- **Celulele mezangiale** sunt celule musculare netede modificate; numeroși stimuli modifică Ca^{2+} citosolic, astfel încât aceste celule pot regla hemodinamica intraglomerulară prin modificarea fluxului sanguin și a suprafeței efective de filtrare.

B. INFLUENȚE INTRINSECI ASUPRA VASCULARIZAȚIEI RENALE

1. Autoreglarea circulației

Este mediată de modificări ale tonusului musculaturii netede a arteriolei aferente (AA) - sediul major al autoreglării este preglomerular.

Există 2 ipoteze care încearcă să explice mecanismul autoreglării renale:

- **macula densa:** creșterea fluxului prin tubii distali duce la vasoconstricția AA și invers;
- **ipoteza miogenică** se bazează pe premiza că arteriolele preglomerulare pot detecta modificări de tensiune în pereții vasculari și răspund la aceste modificări prin ajustări ale tonusului. Creșterea tensiunii în perete ca răspuns pasiv la o creștere a presiunii arteriale stimulează un lanț de evenimente cu efect final de contracție a musculaturii vasculare netede. **Sediu:** arterele interlobare și AA.

2. Mecanismul de feed back tubuloglomerular (FTG)

FTG este important în reglarea RFG și a balanței Na/volum extracelular. Modificări în compoziția hidrosalină a fluidului din tubul distal sunt detectate la nivelul maculei densa, care trimite stimulul către AA cu modificarea ulterioară a fracției filtrate. Creșterea osmolarității fluidului tubular crește Ca^{2+} citosolic în celulele maculei densa, antrenând eliberarea unui factor vasoconstrictor din aceste celule.

Mediatorii FTG sunt componente purinergice (adenozină sau adenzin trifosfat- ATP) și mai mulți eicosanoizi; aceștia produc vasoconstricția AA prin deschiderea canalelor calcice voltaj-dependente.

Senzitivitatea FTG este modulată de mai mulți factori:

- scade în timpul expansiunii de volum extracelular și invers;
- evoluție paralelă cu AGT II;
- este influențată de modificări ale presiunii hidrostatice sau oncoteice interstițiale.

3. Sistemul renină-angiotensină (RA)

Renina este sintetizată în celulele epitelioide ale AA.

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) se găsește în plămâni, rinichi; locul major este reprezentat de suprafața luminală a celulelor endoteliale ale AA, AE și capilarelor glomerulare și în marginea în perie a tubilor distali. Angiotensina II se poate forma extrarenal sau renal; la nivel renal se convertește în AGT II circa 20% din AGT I; nivelele renale de AGT II sunt mult mai mari decât cele plasmatice.

Acțiunile AGT II asupra circulației renale:

- constricția arteriolei aferente și arterelor preglomerulare:
 - necesită influx de Ca prin canalele calcice voltaj-dependente;
 - acțiune contracarată prin prostaglandine;
- reducerea Kf și contracție celulară mezangială:
 - prin stimularea influxului de calciu și mobilizarea calciului din depozite;
- creșterea sensibilității mecanismului de feed-back glomerulotubular:
 - prin creșterea reactivității AA la semnalele maculei dense;
- constricția AE:
 - nu este influențată de blocante ale canalelor de calciu;
 - depinde de mobilizarea calciului din depozitele intracelulare;
 - nu e influențată semnificativ de prostaglandine;
- reducerea fluxului sanguin în medulară:
 - poate apărea independent de evenimentele din medulară.

Pe lângă efectul vascular renal, AGT II stimulează eliberarea de aldosteron, crește rata de reabsorbție tubulară proximală, stimulează setea, crește activitatea nervoasă simpatică. Efectele vasoconstrictoare renale ale AGT II duc la scăderea FPR și în mai mică măsură a RFG, rezultând o creștere a fracției de filtrare. Angiotensina II crește rezistența arterio-lară pre și postglomerulară; efectul preglomerular al AGT II se datorește atât acțiunii directe, cât și efectelor indirecte determinate de creșterea FTG.

Antagoniștii receptorilor AGT II și IEC blochează efectele AGT II endogene.

- În afecțiunile asociate cu activitate crescută a AGT II, inhibarea sistemului RA crește FPR, în timp ce RFG crește sau rămâne nemodificată. La nivel celular, AGT II produce vasoconstricție prin creșterea Ca^{2+} citosolic, prin creșterea intrării calciului în celule prin canalele de calciu. Blocantele de calciu scad vasoconstricția indusă de AGT II.

- În stenoza de arteră renală scade presiunea de perfuzie renală, cu HTA secundară. Scăderea presiunii de perfuzie renală stimulează eliberarea de renină și crește generarea de AGT II, care produce vasoconstricție renală și sistemică suficientă pentru a crește presiunea de perfuzie dincolo de stenoză. Astfel, presiunea de perfuzie renală este suficientă pentru a menține RFG. Dacă se administrează blocante ale AGT II, scăderea presiunii arteriale sistemice va duce la scăderea presiunii de perfuzie renală poststenoză dincolo de limitele autoreglării, ceea ce duce la scăderea RFG. Vasodilatația poate fi mai mare pe AE decât pe vasele deja dilatate preglomerular, ceea ce contribuie și mai mult la scăderea RFG.

4. Agenți vasoactivi derivați din endotelium și vascularizația rinichiului

Endoteliumul poate elibera ca răspuns la diferiți stimuli fizici (stress, efort) sau hormonal (bradikinină, trombină) diferiți factori vasoactivi:

- oxidul nitric (NO) - vasodilatator puternic; scade RFG mai mult decât FPR.
- endotelinele (peptide vasoconstrictoare) acționează ca autacoizi - constrictori de lungă durată.

5. Efectul PG, tromboxanului (TX), leucotrienelor

- PGE_2 sau PGI_2 : vasoconstrictori.
- TXA_2 și leucotrienele C4 și D4: vasodilatatori.

PG nu au rol important în reglarea tonusului vascular renal în condiții normale de hidratare și echilibru sodat, dar au efect protector ca răspuns la stimulii vasoconstrictori renali (catecolamine, AGT II, hiperactivitate simpatică). Producția de PG este crescută în IRA, după perioade de hipotensiune arterială, după tratament cu diuretice sau imunosupresive, în insuficiența cardiacă sau ciroza hepatică. Administrarea de AINS scade sin-teza acelor PG care au efect protector vasodilatator renal.

6. Alți agenți vasoactivi produși intrarenal

- Adenozina și alte nucleotide purinergice sunt eliberate de celulele normale sau hipoxice. La nivel renal produce inițial vasoconstricție tranzitorie urmată de vasodilatație.
- Histamina, produsă în special la nivel glomerular, are efect vasodilatator pe AE și pe AA.

● **Factorul agregant plachetar** produce vasoconstricție renală cu scăderea RFG și scăderea secreției de Na.

C. INFLUENȚE EXTRINSECI ASUPRA VASCULARIZAȚIEI RENALE

1. Inervația renală

Stimularea nervilor renali duce la vasoconstricție renală mediată prin receptorii α -adrenergici, ceea ce scade RFG și FPR și crește eliberarea de renină mediată prin β 1-receptorii adrenergici însoțită de creșterea reabsorbției proximale de sodiu și apă. Stressul, traumatismele, hemoragiile, durerea, efortul fizic stimulează nervii renali.

2. Catecolaminele circulante

În condiții de stress, eliberarea de NA și A duce la **vasoconstricție renală**, ceea ce permite sângelui să fie deviat de la rinichi spre alte organe, cum ar fi mușchii scheletici. Vasele renale de orice calibru răspund la catecolamine, dar cu mai mare intensitate AE decât AA, așa încât RFG se menține în limite normale.

Administrarea de **dopamină** crește RFG și FPR; efectele ei pot fi blocate prin haloperidol, un antagonist specific dopaminergic. Folosirea dopaminei este avantajoasă în condiții de șoc când dopamina menține fluxul renal, crește debitul cardiac și crește rezistența periferică vasculară.

3. Peptidul natriuretic atrial (factorul natriuretic atrial - FNA)

Produce diureză și natriureză. Receptori pentru FNA există în arterele renale, arteriole, glomeruli, celulele ductelor colectoare, vasa recta. În doze farmacologice, FNA crește RFG fără modificarea FPR și produce redistribuirea sângelui către corticala profundă și medulară. Are efect vasodilatator pe vascularizația preglomerulară și scade sensibilitatea FTG.

4. Hormonul antidiuretic (ADH)

Vasoconstrictor puternic, acționează prin receptorii specifici V1, care cresc influxul Ca^{2+} în celulă (spre deosebire de receptorii V2, care controlează permeabilitatea pentru apă a tubului colector prin creșterea producției de cAMP). Efectul vasoconstrictor este mai puternic pe AA și AE juxtamedulare, ceea ce crește eficiența schimburilor de contracurent multiplicator.

5. Parathormonul

PTH stimulează direct producția de cAMP care exercită efect vasodilatator și stimulează producția de prostaglandine. Excesul de PTH duce, indirect, la stimularea eliberării de renină și creșterea formării de AGT II, precum și creșterea Ca^{2+} seric, ceea ce în final produce vasoconstricție renală.

6. Aportul de sare

● În pierderile de sare, FPR și RFG sunt menținute inițial în limite normale până când volumul plasmatic și debitul cardiac scad substanțial; în aceste condiții, activitatea reninei plasmatice și AGT II sunt crescute, ceea ce poate produce o creștere a presiunii arteriale. Acest lucru nu se întâmplă datorită **creșterii adaptative** a producției de PG, kinine, oxid nitric care sunt vasodilatatoare. Dacă se scade producția de PG prin administrare de AINS, apar scăderi dramatice ale FPR și RFG datorită efectului pur vasoconstrictor al AGT II în absența efectului contracarant vasodilatator al PG.

● În cazul **aportului excesiv de sare**: scade reabsorbția tubulară de sodiu. Creșterea aportului de sare în continuare duce la creșterea FPR și a RFG datorită creșterii volumului extracelular și scăderii nivelului circulant și intrarenal al AGT II. În acest caz reabsorbția tubulară a sodiului scade și mai mult. Sistemul renină-angiotensină răspunde adecvat la aportul crescut de sare, întrucât capacitatea de excreție a sodiului este influențată de nivelele intrarenale ale AGT II; scăderea activității AGT II scade direct reabsorbția Na în TCP și indirect la nivelul tubului distal prin intermediul aldosteronului.

7. Excesul proteic în dietă

O dietă bogată în carne este urmată de o creștere cu aproximativ 20% a RFG, acesta fiind un mecanism adaptativ renal la necesitatea de a excreta cantități mai mari de sulfati, fosfați, deșeuri azotate. Modificările hemodinamice produse de excesul proteic în dietă sunt importante în condiții patologice întrucât pot produce, pe termen lung, alterări ale

structurii și funcției glomerulare, ducând progresiv la scleroză glomerulară și insuficiență funcțională a nefronilor.

XXI. CULTURI DIN CELULE RENALE

A. OBIECTIVELE realizării de culturi separate din cele 15 tipuri celulare diferite ale rinichiului:

- identificarea caracteristicilor precise ale fiecărui tip celular;
- stabilirea efectelor unor mediatori asupra proprietăților celulare;
- realizarea unor modele pentru studiul interacțiunilor intercelulare și al modalităților de reglare a proceselor intercelulare;
- studierea diferențierii celulare în condiții ce simulează stări patologice.

B. SURSE PENTRU CULTURI CELULARE

Se folosesc linii celulare provenite din una din cele patru surse posibile:

- subculturi de celule tubulare (din ansa Henle ascendentă medulară);
- linii celulare dezvoltate întâmplător, fără a se cunoaște originea și agentul care a determinat diviziunea;
- transformarea, sub influența oncogenelor virale sau nevirale, a unor celule de origine bine definită;
- celulele rinichiului de șoarece, conținând o oncogenă cu promotor inductibil (se poate direcționa oncogenă pentru a acționa asupra unei populații celulare precise - oncogeneză țintită).

Cel mai folosit **agent transformator** este virusul simian SV40.

C. MEDII DE CULTURĂ

Pentru celulele glomerulare se folosesc: mediul 199, mediul Waymouth.

Celulele epiteliale necesită prezența heparinei, serului și a factorului acid de creștere fibroblastică; pentru a elimina din compoziție serul (care stimulează și dezvoltarea fibroblastilor) au fost introduse alte componente: insulina, transferina, PG, triiodotironina și hidrocortizonul.

Ca suport pentru **culturi bidimensionale** se folosesc: plasticul, sticla, policarbonatul poros, acoperite cu componente ai matricei extracelulare, pentru a se spori adhezivitatea.

Culturi tridimensionale de celule mezangiale au putut fi realizate în medii din geluri de collagen tip I.

D. CELULE GLOMERULARE ÎN CULTURI

1. Celule mezangiale

Sunt obținute din glomeruli decapsulați, incubati la 37°C în atmosferă umedă conținând 5% CO₂; după 2-3 săptămâni de cultură singurele celule care supraviețuiesc acestui mediu sunt cele mezangiale. Pentru îmbunătățirea purității culturilor se utilizează metode de clonare succesivă sau de digestie enzimatică.

a. Morfologie: sunt celule stelate, cu multiple prelungiri citoplasmice, nucleu alungit, reticul endoplasmatic și aparat Golgi bine dezvoltate.

b. Markeri membranari, citoplasmatici, extracelulari:

● **Citoscheletul** conține: alfa-actină specifică pentru mușchi netezi, vimentină, desmină, miozină.

● **Membranar** prezintă α_1 , α_2 și α_5 β_1 -integrine și molecula-1 de adeziune intercelulară (ICAM-1).

● **Ectoenzimele** identificate la suprafața celulelor sunt 5'-nucleotidaza, aminopeptidaza-N. Răspunzătoare de **sinteza matricei extracelulare**, celulele mezangiale produc collagen din tipurile I, III, IV și V, proteoglicani.

Existența a două clase de proteinaze intracelulare - metaloproteinazele (gelatinaza) și serinproteinazele (activatorii plasminogenului) - împreună cu inhibitorii lor, dovedește

rolul celulelor mezangiale în **degradarea matricei extracelulare** și a MBG; sinteza proteinelor este reglată de IL-1 prezentă la nivel celular.

c. Producția autocrină, paracrină, endocrină a celulelor mezangiale în culturi

- Hormonii peptidici produși sunt: endotelina, renina, eritropoietina.
- Dintre factorii de creștere și citokinele produse amintim: PDGF (factorul de creștere plachetar), IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, NGF (factorul de creștere nervoasă), MCP-1 (proteina chemotactică pentru monocite). Se secretă, de asemenea, PAF și PG (PGE₂, PGF₂ α și PGF₁ α).

d. Răspunsul tipic la hormoni autacoizi

Celulele mezangiale produc PG, dovedind un răspuns contractil la vasoconstrictoare ca: AGT II, arginin-vasopresina, FAP. Au proprietăți de fagocitoză a particulelor opsonizate și de producție a speciilor de oxigen reactiv (O₂, H₂O₂, OH).

2. Celulele epiteliului visceral glomerular - se obțin prin incubare la 37°C și 5% CO₂ a glomerulilor decapsulați; trecerea ulterioară prin clonări succesive sau digestia enzimatică cu collagenaze tip IV ajută la purificarea culturilor. Se pot folosi și linii celulare deja obținute cu ajutorul virusului SV40.

a. Morfologie

Celulele apar poliedrice, au cili la suprafață și prezintă complexe joncționale, dar își pierd procesele podocitare. Creșterea celulară este inhibată de un agent toxic specific: aminonucleozidul puromicinei.

b. Markeri membranari, citoplasmatici și extracelulari

- **Citoskeletul** este format din microtubuli ce conțin vimentină; procesele podocitare conțin miozină, actină și α -actină. Substanțele vasoactive (AGT II, 8-bromo-cAMP, nitroprusiatul de sodiu) produc modificări importante citoskeletului, ceea ce dovedește prezența unui sistem autoreglator al acestuia, mediat de vasoconstrictori și vasodilatatori.
- **Membrana** posedă α 3 β 1-integrine (receptori pentru laminină, fibronectină, collagen), ectoenzyme ca antigene de suprafață (aminopeptidazele A și N), dipeptidil-peptidaza IV, endopeptidaza neutră.

Având rol în sinteza MBG, celulele epiteliului visceral secretă procolagen tip IV (secreție la nivelul proceselor podocitare) și proteoglicani (heparan-sulfat); secreția este stimulată de IL-1 și TGF- β .

c. Activitatea autocrină, paracrină și endocrină a celulelor epiteliului visceral

- **Sinteza de autacoizi: prostaglandine** (PGE₂), **urokinază** (sub formă de pro-urokinază), **endotelină** și **bFGF** (factor bazic de creștere fibroblastică); toate aceste substanțe posedă receptori specifici la nivelul aceluiași celule care le produc și la nivelul cărora își desfășoară activitatea.
- **Hormonii paracrini** ce acționează asupra epiteliului visceral după fixare pe receptori specifici au efect de stimulare a creșterii - LTC₄, LTD₄ (antagonizat de amilorid), EGF - sau de inhibare a sa - TGF- β (demonstrat numai la șobolan)
- **FNA** exercită asupra celulelor epiteliului visceral efect de hormon endocrin, în sensul modificării structurii citoskeletului; efectul este exprimat prin stimularea sintezei cGMP ce va fi secretat și eliberat, urmând a acționa asupra celulelor tubulare. Sub influența izoproterenolului celulele epiteliale sintetizează cAMP.
- **Alte substanțe circulante** care exercită efect stimulator al creșterii epiteliale după fixare pe receptori specifici locali sunt trombina și plasmina.

3. Celulele epiteliului parietal glomerular

- Diferă structural de cele viscerele prin prezența în citoskelet a citokeratinei care înlocuiește vimentina. Nu conțin endopeptidază neutră și nici podocalixină. Au un ritm rapid de creștere.
- **Rolul** epiteliului parietal este de conținător impermeabil al filtratului glomerular, prevenind dilatarea capsulei Bowman în condițiile scăderii RFG.

4. Celulele endoteliale glomerulare

● Provin din glomeruli umani decapsulați, supuși digestiei enzimatice cu collagenaze III, IV sau V și cultivați în medii specifice la care se adaugă factor de creștere endotelială și heparină; prin subclonări succesive se asigură omogenizarea culturilor. Proliferarea culturilor este stimulată de acoperirea suprafețelor de cultură cu fibronectină și de medii conținând ser, β FGF și heparină.

a. Markerii ai celulelor endoteliale

● **Citoskeletul** nu conține miozină și citokeratină, iar actina conținută are doar dispoziție periferică. Se dovedește cu precizie prezența antigenului corelat cu factorul VIII, conținut de granulele lui Palade, precum și prezența unei lecitine legată de glicocalix și considerată specifică endoteliului uman - Ulex europaeus.

● **Celulele endoteliale** captează, prin endocitoză, LDL acililat (ceea ce face marcarea cu LDL acililat fluorescent o metodă importantă de recunoaștere a culturilor endoteliale). Secreția collagenului tip IV de către celulele endoteliale în culturi este stimulată de concentrații mari de glucoză adăugate mediului.

b. Activitatea endocrină, paracrină și autocrină

Sub influența unor agenți care cresc concentrația calciului intracelular (bradikinina, alfa-trombina, factorul activator plachetar) sunt secretate din celulele endoteliale **endotelina-1** și **factorul relaxant endotelial** (oxidul nitric NO), care acționează paracrin pe celulele mezangiale și musculare netede.

● Producția autocrină este reprezentată de AMPc, care induce modificări citoskeletice atunci când este secretat ca răspuns la stimularea prin FNA.

● Celulele endoteliale glomerulare produc prostaglandine ($\text{PGE}_2 > \text{PGF}_{2\alpha} > \text{TXA}_2 > \text{PGI}_2$) care activează proliferarea mezangiului, dar și a propriilor celule sintetizatoare (efect paracrin și autocrin).

● Leucocitele tratate cu GM-CSF (granulocit-macrofage colony stimulating factor) care aderă la suprafața celulelor endoteliale, în prezența TNF- α secretă LTA4, pe care endoteliul o transformă în LTC4 - marker al inflamației în patogeneza glomerulonefritelor).

5. Studiul proceselor fiziopatologice cu ajutorul culturilor de celule

a. Chemotactismul

Acumularea glomerulară de neutrofile și macrofage în cursul afecțiunilor inflamatorii este rezultatul secreției de factori chemotactici la nivelul celulelor mezangiale.

Granulocitele sunt atrase către mezangiu prin secreție de interleukine (IL-8 și IP-10 - immune protein) și CSF.

● **IL-8** este chemotactic pentru PMN și limfocite (L), secreția sa fiind stimulată de IL-1, TNF, LPS și inhibată de dexametazonă.

● **IP-10** este secretată în exces în prezența IFN- α (interferon), a LPS (lipopolizaharid) și, în mică măsură, a TNF- α .

● **CM-CSF** - secreția sa bazală este stimulată în plus de TNF, IFN- α și cAMP.

Macrofagele se acumulează datorită chemotactismului exercitat de celulele mezangiale prin secreția de:

● **MCP-1** (proteina 1 chemotactică pentru monocite); are o secreție bazală, al cărei nivel este crescut de IL-1, TNF- α și complexe imunoglobinice;

● **CM-CSF**.

b. Interacțiuni intercelulare

(I) Autacoizii

Mesagerii cooperării celulare la nivel glomerular se numesc autacoizi. Aparțin unei mari varietăți de clase chimice (metaboliți ai acidului arahidonic - PG, fosfolipide bioactive - PF, citokine, enzime proteolitice, produși locali autocrini - endotelina; NO, adenzina) și sunt secretați de celulele glomerulare sau cele derivate din circulație - macrofage, PMN, trombocite. Metoda cea mai utilizată este **co-cultura** - prima colonie pe suportul de plastic, iar a doua colonie pe o placă de filtru de celuloză poroasă, dispusă

în „sandwich“ (substanțele eliberate de celulele unei culturi pot ajunge să influențeze celulele celeilalte).

(2) Interacțiuni care influențează sinteza autacoizilor

● **Sinteza eicosanoizilor** în celulele mezangiale poate fi influențată prin două procese:

- stimularea activității enzimatice a fosfolipazelor A sau C, cu disponibilizarea de acid arahidonic (precursor al eicosanoizilor); este modul de acțiune a citokinelor (IL-1, TNF, PDGF, EGF), a speciilor de oxigen reactiv, a peptizilor vasoactivi locali (AGT II, endotelina);
- creșterea concentrației celulare a enzimelor implicate - fosfolipazele A și C, ciclooxigenaza; astfel acționează IL-1 și TNF.

● **Sinteza citokinelor** - FGF, EGF, TGF, PDGF, IL, IP.

- este stimulată de către endotoxine prin intermediul eicosanoizilor și a speciilor de oxigen reactiv (NO, H_2O_2); acest efect este blocat de desferioxamină, care împiedică generarea celulară de OH^* ;

- este inhibată de PGE_2 prin intermediul creșterii cAMP;

- este influențată de către citokine: IL-1 β și TNF- α stimulează eliberarea IL-6 și factorilor chemotactici la nivel mezangial, iar PDGF, EGF, TGF, TNF și FGF stimulează producția celulară de PDGF.

● **Sinteza NO și adenozei**

NO sintetaza, enzima responsabilă de producția endotelială de NO, este Ca^{2+} dependentă, fiind deci stimulată de autacoizi care cresc concentrația Ca^{2+} intracelular: FAP și ATP din trombocite, FAP din celulele mezangiale, TNF, IL-1, LPS și IFN- γ .

Sinteza adenozei este dependentă de activitatea 5'-nucleotidazei, enzimă a cărei activitate este stimulată de IL-1, TNF- α , PG_2 . Adenozina este implicată în scăderea RFG și inhibarea eliberării de renină, precum și în medierea feed-back-ului tubuloglomerular.

● **Sinteza de renină** la nivelul mezangiului este stimulată de PGE_2 și inhibată de produșii lipooxigenazei (acid 12-HO eicosatetraenoic etc.).

(3) Interacțiuni care influențează legarea autacoizilor de receptori mezangiali de suprafață

Speciile de oxigen reactiv, în special H_2O_2 , pot reduce cu 50 - 95% densitatea receptorilor de suprafață pentru TNF.

Lipoxina A4 antagonizează activitatea LTD4 prin acțiune la nivelul receptorilor de suprafață (fixare competitivă prin structură asemănătoare).

(4) Interacțiuni care influențează efectele biologice ale autacoizilor

Mai mulți eicosanoizi (PGI_2 , PGE_2) pot acționa în sensul reducerii unor efecte la nivel celular al altor autacoizi (inhibă contracția celulară dată de AGT II și proliferarea celulară care apare sub acțiunea citokinelor).

c. Controlul proliferării exercitat de hormoni, citokine, autacoizi

Factorii de creștere pot fi grupați în două categorii: factori inițiatori și factori de progresie a creșterii. **Inițiatorii** stimulează trecerea din faza de repaus G_0 în faza G_1 care precede faza S (sinteza ADN). **Factorii de progresie** ajută trecerea prin toate fazele diviziunii celulare.

(1) Factori peptidici de creștere

● stimulatori

Arginin-vasopresina - își bazează efectul mitogen pe activarea proteinkinazei C și stimularea activității fosfolipazei A2; rezultat = formarea de monooxigenază a citocromului P450 și lipooxigenază prin transformarea acidului arahidonic.

Angiotensina II = efecte certe în creșterea celulară și sinteza proteică.

Endotelina - mitogen autocrin pentru celulele mezangiale și epiteliale.

Bradikinina - produsă la nivelul tubului contort distal, stimulează mitogeneza mezangială prin activarea proteinkinazei C, având și efect inhibitor pe acest proces prin stimularea sintezei de PGE_2 .

Dintre **citokinele** cu efect mitogen, potența maximă o prezintă PDGF, bFGF, IGF-1, IL-1, IL-6 și EGF.

- **inhibitori**

FNA inhibă sinteza ADN; stimulează producția cGMP, inhibitor de creștere a celulelor mezangiale.

TGF- β , polipeptid secretat de macrofage, trombocite și celule mezangiale, este un inhibitor potent al creșterii.

- (2) **Enzime**

Este dovedit efectul mitogenic al **urokinazei**, **trombinei** asupra unor **inhibitori enzimatici** (cistatina-C, inhibitorul cistatin-proteinazei).

- (3) **Metaboliții acidului arahidonic**

- Ca **stimulatori** ai proliferării celulare: $\text{PGF}_{2\alpha}$ și TXA_2 (derivați din ciclul ciclooxigenazei), LTD4 (din ciclul lipooxigenazei) și metaboliții derivați pe calea monooxigenazei citocrom P-450 dependent

- Produși **inhibitori** derivați din acidul arahidonic descoperiți până în prezent sunt PGE_2 și PGI_2 (prin stimularea cAMP).

- (4) **Alte substanțe**

- **Stimulatori** ai proliferării, ce nu pot fi încadrați în clasificări stricte, s-au dovedit a fi:

- serotonina - stimulează sinteza ADN și creșterea concentrației de Ca intracelular;
- ATP-ul extracelular - potențează efectul mitogenic al serotoninei și ATP;
- poliamine, putresceine, spermidină, spermină - derivați din ornitină.

- **Inhibitori** diverși ai proliferării:

- NO - stimulează guanilatciclaza, deci creșterea cGMP;
- substanțe heparin-like cu efect inhibitor, secretate de celulele epiteliale și endoteliile/glomerulare;
- heparan-sulfatul incorporat în gelurile din mediile de cultură;
- 1,25-dihidroxicolecalciferolul produs de macrofagele activate;
- creșterea concentrației glucozei în mediile de cultură este stimuloare timp de 48 de ore; după 72 de ore de incubare devine inhibitoare a proliferării.

Se descriu două mari **căi de acțiune** a factorilor de creștere, după legarea de receptorul membranar:

- stimularea enzimatică a fosfolipazelor C și A, a adenilatciclazei, cu generarea de produși cu rol de mesager secund (Ca, cAMP), apoi activarea kinazelor (proteinkinaza C, kinaza cAMP dependentă și kinaza Ca/calmodulină);
- alți stimulatori ai proliferării acționează primar asupra receptorilor guanilatciclazei sau tirozinkinazei, generând produși cu rol de al II-lea mesager, cu activarea kinazei cGMP dependente.

Rezultatul ambelor căi de acțiune este transcripția unor gene timpurii imediate (FOS, JUN, MYC, EGR), cu producție proteică.

d. Controlul contractilității celulare și a microcirculației de către factorii endocrini, paracrinini și autocrini

- (1) **Agenții vasoconstrictori** includ peptide, lipide, nucleozide și amine vasoactive.

- **Peptidul** cu efect vasoconstrictor maxim este **AGT II**. După legarea pe receptorul AT1 activează fosfolipaza C și canalele de Ca, rezultând contracție imediată. Efectul este dependent de mobilizarea Ca, fiind inhibat de droguri calciu-blocante; de asemenea, este diminuat după treceri succesive de AGT II peste celulele cultivate, ca urmare a scăderii progresive a nivelului de receptori AT1; prin stimularea secreției de PGE_2 , PGI_2 , AGT II își autolimitează efectul vasoconstrictor.

Asemănător cu acțiunea AGT II, AVP are efect vasoconstrictor dependent de Ca și autolimitat de producția de prostaglandine.

Efectul vasoconstrictor al **endotelinei-1** se presupune a fi mediat de FAP.

Citokinele stimuloare ale constricției sunt **PDGF**, **EGF** și **TNF**, ultima având efect întârziat, mediat de FAP.

- **Lipidele** vasoconstrictoare la nivel glomerular - TXA_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ și endoperoxizii (U-44609 și U-44619) stimulează simultan fosfolipaza C și pompa Na^+/H^+ .

● **Leucotrienele vasoconstrictoare** LTD4 și LTC4 au acțiuni care se autolimează întrucât nu stimulează secreția de prostaglandine vasodilatatoare.

● **FAP**, ca factor de contracție mezangială, acționează direct și ca mediator al acestor substanțe (H_2O_2 , TNF, ciclosporină, endotelină).

● **Alte clase de substanțe vasoconstrictoare:**

- amine vasoactive: histamina;

- specii de oxigen reactiv: H_2O_2 ;

- nucleozide: adenzina;

- medicamente: ciclosporina;

- expunerea la mediu hiperosmolar.

(2) Agenți vasodilatatori

● **Peptide** cu efect vasodilatator glomerular sunt FNA (inhibă efectul AGT II prin creșterea producției de cGMP) și **peptidul dependent de gena calcitoninei** (limitează acțiunea AGT II prin intermediul cAMP).

● PGE_2 și PGI_2 sunt vasodilatatori **lipidici** potenți, a căror acțiune se exercită bazal și ca reacție feed-back după vasoconstricție cu AGT II, FAP și endotelină (acestea stimulează secreția compensatoare de prostaglandine).

● **Alți agenți vasodilatatori:**

- dopamina;

- NO.

Mecanismul trigger al vasoconstricției este creșterea Ca intracelular, prin deschiderea canalelor membranare sau mobilizarea sa din depozitele intracelulare cu participarea fosfolipazei C și IP_3 (inozitol 1,4,5-trifosfat); se produce fosforilarea lanțurilor ușoare ale miozinei, având ca rezultat răspunsul contractil.

Vasodilatația produsă de prostaglandine are ca mediator cAMP, care activează protein-kinaza specifică și astfel miozinkinaza lanțurilor ușoare, cu inhibarea răspunsului contractil.

e. Remodelarea matricei extracelulare și progresia către glomeruloscleroză

Glomeruloscleroza este considerată o reacție de vindecare după injurii diverse aduse glomerulului de factori fizici, imunologici sau metabolici. Ea presupune acumularea în exces de proteine extracelulare prin creșterea sintezei proteice la nivelul matricei și inhibarea proteinkinazelor (metaloproteinaze și serinproteineaze) de către inhibitori specifici (TIMP, PAI). Modificările compoziției matricei extracelulare au efect asupra biologiei celulelor glomerulare.

(1) Plasarea culturilor pe plăci flexibile acoperite cu collagen tip I, aplicarea continuă de întinderi-relaxări timp de 72-96 de ore și tratarea concomitentă cu agenți vasoactivi (AGT II) duc la stimularea secreției de collagen tip I și creșterea cu 50% a numărului de celule. Acestea sunt condiții care stimulează efectul factorilor hemodinamici și vasoactivi asupra glomerulului în cursul HTA și hiperfiltrării.

(2) Agenții eliberați de celulele activate ale inflamației ce se acumulează în cursul glomerulonefritelor determină alterarea raportului secreție-degradare proteică la nivelul matricei, prin acțiune pe celulele glomerulare:

- **eicosanoizii** - TXA_2 produce creșterea sintezei de laminină, fibronectină, collagen tip IV;

- **PGE_2** vasodilatatoare inhibă sinteza de collagen în exces la nivelul matricei; același efect îl are și dexametazona, prin inhibarea fosfolipazei A;

- **citokinele** - $TGF-\beta$ este cel mai potent agent promotor al fibrozei (stimulează sinteza și inhibă degradarea enzimatică); el stimulează și contracția matricei de collagen, precum și adeziunea și chemotactismul celulelor mezangiale;

- **IL-1** produce stimularea sintezei de gelatinaze și collagenază tip IV prin creșterea activității altor citokine;

- **TNF- α** inhibă activitatea gelatinazei.

(3) Mediile de cultură hiperglucozate stimulează sinteza de fibronectină, laminină, collagen tip IV și scad ritmul degradării acestora; efectul este mediat de IGF-I. Se adaugă

modificări biochimice: scăderea conținutului celular de mioinositol și activarea protein-kinazei C prin generarea de diacilglicerol. Aceste modificări explică rezistența la agenți vasoconstrictori și hiperfiltrarea specifică patologiei diabetului zaharat.

(4) Producții finali ai glicozilării adăugați la mediul de cultură determină, inițial, stimularea sintezei de fibronectină și collagen tip IV, precum și scăderea ratei proliferării; după mai mult timp ambele efecte dispar.

(5) Glicozilarea LDL la bolnavii diabetici scade gradul de preluare a acestora de către celulele mezangiale și rata lor de metabolizare, contribuind la injuria glomerulară.

E. CELULE TUBULARE ÎN CULTURI

1. Tehnici de obținere a culturilor de celule tubulare

a. obținute prin cultivarea celulelor fiecărui segment tubular, după **tehnici de microdisecție** aplicate tubilor; conțin celule de același tip, dar în număr relativ mic, indicele lor de proliferare fiind limitat;

b. obținute prin **tehnica macroseparării**; se pornește de la segmente mari de tubi, conținând diverse tipuri celulare. Tipurile nedorite sunt eliminate prin tratamente fizico-chimice, imunoselecție, tratare cu factori de creștere specifici doar unui anumit tip celular.

Culturile primare prezintă două dezavantaje: cantitate limitată de material și nediferențierea ce o suferă după un număr mare de treceri succesive.

2. Factori ce influențează statusul diferențierii celulelor tubulare

a. Compoziția mediului

Factorii esențiali pentru creștere și diferențiere sunt: transferina, insulina și dexametazona; în mai mică măsură se observă efectul mitogen al aldosteronului, hormonilor tiroidieni, vasopresinei. **Gluconeogeneza** este marker-ul metabolic pentru celulele tubulare proximale; cultivarea lor în medii lipsite de glucoză stimulează enzimele marginii în perie, cu creșterea glomerulogenezei.

b. **Oxygenarea culturilor** - stimulează metabolismul oxidativ al acestora.

c. **Substratul și accesul** celulelor la elementele nutritive.

Liniile celulare se dezvoltă bine chiar pe suporturi netratate; culturile de celule primare proliferază mai abundent atunci când suportul este acoperit de collagen tip I. Diferențierea celulară poate fi stimulată suplimentar de cultivarea în gel cu structură tridimensională, îmbogățit cu factor hepatocitar de creștere.

d. Interacțiunile intercelulare

Stabilirea joncțiunilor intercelulare este necesară menținerii polarității celulare și biogenezei unor hidrolaze la nivelul marginii în perie.

e. **Inductori ai diferențierii** - se împart în trei categorii principale:

- compuși polari: hexametilen bisacetamid, dimetilformaldehida, dimetilsulfoxidul;
- compuși fiziologici: butiratul, adenoza;
- inhibitori: 5-azacytidina (inhibă metilarea ADN), oubaina (inhibă Na^+/K^+ ATP-aza).

3. Biologia celulei tubulare în culturi

a. Celulele tubulare proximale

● **Transportul glucozei** are loc cu ajutorul cărașului Na-dependent de la nivelul membranei apicale, ce respectă rația 2/1; mediile hiperglucidice de cultură determină scăderea densității de transportori, prin scăderea expresiei genei specifice; fenomenul invers este și el adevărat.

● **Transportul fosfaților** este, de asemenea, Na-dependent. Procesul este inhibat de către PTH (în principal prin stimularea adenilatciclazei). Acționând asupra PTH sau independent de acesta, o serie de substanțe influențează și ele transportul transcelular al fosfatului la nivel tubular: epinefrina, 17-beta-estradiolul (inhibă acțiunea PTH-ului); glucocorticoizii, calcitriolul (acționează independent de PTH); scăderea concentrației de fosfat a mediului determină, după 10 minute, creșterea activității transportorului cu 30% (mecanism PTH-independent).

● **Transportul aminoacizilor** implică acțiunea mai multor familii de transportori. Au fost studiate mecanismele de transport pentru aminoacizii dicarboxilici (D-aspartatul:

transportat de un cărauş localizat apical), neutri (sistemele transportoare A-alanină; ASC - alanină, serină, cisteină şi L - leucină) şi taurină (transportată de un mecanism β -specific NaCl dependent, cu sistem propriu de reglare).

● **Transportul electroliţilor** în culturi: demonstrat de existenţa unui canal nonselectiv pentru cationi (care transportă K^+ , Na^+ în prezenţa unei concentraţii crescute a calciului intracelular), a mai multor canale pentru K^+ şi a unui canal pentru Cl (PTH-activat).

Transportorul Na^+/K^+ i-a fost stabilit un rol important în reglarea pH-ului şi volumului celular; activitatea sa este influenţată de amilorid, precum şi de factori fizici şi chimici; pH-ul celular acid este stimulator, PTH-ul, AGT II au efect inhibitor.

● **Aspecte de metabolism**

Procesele metabolice esenţiale ale celulelor tubulare sunt gluconeogeneza şi amoniogeneza. Au putut fi demonstrate capacităţi de sinteză pentru multiple substanţe: vitamina D₃ (sinteză inhibată de PTH şi stimulată de calciu şi estradiol), PG (în cantităţi mari PGE₂, în mai mică măsură PGF_{2 α} ; secreţie stimulată de AGT II), TX, componente ale sistemului renină-angiotensină (angiotensinogen şi enzimă de conversie a angiotetisinei), complement.

b. Celulele ansei Henle ascendente şi ale tubului contort distal

● **Transportul electroliţilor**

Spre deosebire de celulele tubului proximal, celulele ansei ascendente generează potenţial transepitelial lumen-pozitiv, datorită prezenţei canalelor de K^+ care transportă activ K^+ către lumen. Cel mai activ dintre aceste canale este canalul maxi- K^+ , activat de calciu, omolog al celui specific pentru muşchiul neted; este blocat de scăderea de pH şi de iohimbina şi activat de întinderea membranei; destinderea celulei creşte influxul de K^+ .

NaCl este absorbit la nivelul ansei Henle prin acţiunea cotransportorului $Na^+/K^+/Cl$, sensibil la furosemid şi la hormoni (calcitonina, isoproterenolul, PGE₂, PTH-ul; stimulează activitatea prin efectul lor de creştere a producţiei de cAMP).

● La acest nivel se descriu canale pentru calciu a căror acţiune este sensibilă la dihidropiridină şi, în mare măsură, stimulată de PTH şi calcitonină.

● Datorită prezenţei în număr mare a receptorilor specifici pentru aldosteron şi a celor pentru glucocorticoizi (dexametazonă), efectele celor doi hormoni sunt observate pregnant la nivelul ansei Henle ascendente şi tubului contort distal; aldosteronul produce lărgirea spaţiilor intercelulare, în timp ce glucocorticoizii determină creşterea înălţimii celulare.

c. Celulele tubilor colectori corticali

● **Electrofiziologie şi ioni**

Celulele tubilor colectori în culturi dovedesc un potenţial transepitelial lumen-negativ şi o rezistenţă electrică transepitelială crescută, create prin acţiunea combinată a unor canale de Na^+ sensibile la amilorid şi a canalelor cationice nonselective, insensibile la amilorid.

Transportul de Cl^- şi HCO_3^- este asigurat prin funcţionarea unui schimbător Cl^-/HCO_3^- localizat apical.

Absorbţia Ca^{2+} este dependentă de Na^+ şi este stimulată puternic de prezenţa PTH şi 1,25-dihidroxivitamina D₃.

● **Hormoni şi produşi paracrinii cu acţiune pe tubul colector**

Sistemul arginin vasopresină produce stimularea sintezei cAMP, cu creşterea absorbţiei hidrosaline la nivelul celulelor tubilor colectori. Acest efect este inhibat de:

- PGE₂ - inhibă acumularea cAMP (este antagonizat de indometacin);
- bradikinină - determină eliberarea de PGE₂;
- FNA - creşte producţia de cGMP.

Aldosteronul - creşte diferenţa de potenţial transepitelial, cu stimularea reabsorbţiei de Na^+ şi a secreţiei de K^+ ; influenţează profund activitatea Na^+/K^+ -ATP-azei şi a canalelor de Na^+ apicale.

Prođușii secretați la acest nivel sunt:

- PGE_2 - cu acțiune autocrină și paracrină;
- endotelina-1, în mai mică măsură endotelina-3;
- IGF-1, cu acțiune paracrină la nivelul celulelor tubului contort proximal și a celulelor mezangiale (reglarea creșterii și funcțiilor celulare).

d. Celulele tubilor colectori medulari

● Electrofiziologie și ioni

Celulele tubilor colectori medulari au rezistență transepitelială joasă și potențial transepitelial apropiat de zero, menținute prin funcționarea unor canale cationice neselective, sensibile la amilorid.

Excreția de acid, funcție principală a acestui segment tubular, este realizată prin funcționarea mai multor sisteme:

- pompa activă de H^+ - utilizează energia obținută prin glicoliză și fosforilare oxidativă;
- antitransportorul Na^+/K^+ ;
- cotransportorul $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ independent de Cl^- .

Ultimele intră în acțiune atunci când încărcarea acidă este mare; când este necesară tamponarea unei încărcături bazice, este declanșat un mecanism de schimb $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ electroneutral, independent de Na^+ , situat la nivelul suprafeței bazolaterale a celulei.

Rolul major în reglarea schimburilor Na^+/H^+ îl are concentrația intracelulară a Na^+ .

● Hormoni și produși paracrini cu acțiune la acest nivel

Sistemul arginin-vasopresină - acționează pe multiple căi, în funcție de concentrația componentelor săi:

- creșterea producției de cAMP - dependentă de Ca^{2+} , K^+ și Na^+ extracelulari;
- creșterea Ca^{2+} citosolic;
- stimularea degradării fosfatidilinozitolului.

FNA - exercită efectul major la nivelul celulelor tubilor colectori medulari:

- inhibă canalele cationice sensibile la amilorid prin stimularea producției de cGMP;
- inhibă, prin intermediul secreției de PGE_2 , Na^+/K^+ -ATP-aza. Efectul este intermediat de stimularea fosfolipazei C și inhibat de activarea proteinkinazelor dependente de nucleotizii ciclici sau de fosfolipide.

Beta-adrenergicele - cresc producția bazală de cAMP, fără a avea efect pe cea stimulată de arginin-vasopresină.

Alfa-adrenergicele - inhibă acumularea de cAMP sub efectul arginin-vasopresinei.

Factorul de creștere endotelial - secretat în nefronul proximal, acționează la nivelul celulelor tubilor colectori distali, stimulând eliberarea de PGE_2 , dar și activitatea fosfolipazei C cu producerea de IP_3 .

Prođușii secretați la acest nivel au acțiune autocrină și paracrină:

- prostaglandinele, în special PGE_2 , au efect natriuretic, de antagonizare a sistemului argininvasopresină; producerea lor este stimulată de bradikinină, norepinefrină, epinefrină, AGT II;

- dopamina stimulează producția de PGE_2 ;

- endotelina și adenzina au efect de antagonizare a acțiunii sistemului argininvasopresină, prin activarea fosfolipazei C și reducerea sintezei cAMP.

● Adaptarea la mediul hiperosmolar

Pentru a contrabalansa osmolaritatea crescută a mediului extracelular creată de excesul de Na^+ , celulele tubilor colectori medulari conțin cantități importante de osmoliți (sorbitol, inositol, betaină, taurină, glicerofosforilcolină). Schimbările adaptative pe care le suferă aceste celule la creșterea osmolarității mediului sunt:

- creșterea dimensiunilor, a numărului de nuclei, poliploidie;
- creșterea activității enzimei care transformă glucoza în sorbitol;
- scăderea producției de endotelina-1, cu deblocarea activității sistemului argininvasopresină și retenția de Na^+ și apă.

e. Biopatologia celulelor tubulare în culturi

(1) Boala polichistică renală

Formarea chistelor implică succesiunea a trei procese:

● **Modificările matricei extracelulare** - pot fi considerate transformări primare în evoluția BPR:

- scăderea marcată a concentrației de sulfat la nivelul proteoglicanilor matricei;
- creșterea sintezei de collagen tip IV și laminină. Aceste anomalii ale matricei pot iniția răspunsuri alterate la acțiunea factorilor de creștere.

● **Creșterea capacității de proliferare** - se datorează unui răspuns exagerat la efectul mitogenic al EGF, asociat cu pierderea parțială a efectului inhibitor al TGF- β pe mitogeneză; aceste transformări sunt stimulate de EFG, insulină, agonștii cAMP (PGE₂, argininasopresină, isoproterenol).

● **Hipersecreția de fluid intracavitar** este stimulată de agonștii cAMP și fluidul intracavitar însuși și inhibată de: ouabaină, amilorid, acid etacrinic, bumetanidă.

(2) Diabetul zaharat

Hipertrofia tubulară a rinichiului diabetic este întâlnită și în:

- reducerea masei rinichiului;
- încărcare proteică excesivă;
- hipokaliemie;
- acidoză metabolică NH₄Cl-indusă.

Semnalele ce inițiază această hipertrofie sunt încă incomplet elucidate; au fost implicate mai multe substanțe care acționează, în principal, prin creșterea producției de collagen:

- angiotensina II - efect mediat de scăderea cAMP intracelular;
- insulina și factorii de creștere insulin-like;
- TGF- β ;
- amoniacul;
- glucoza - efect stimulat de AGT II.

(3) Agresiunile tubulare - ischemia

Consecințele agresiunii de tip ischemic asupra celulelor tubulare sunt:

- **producția de radicali liberi ai oxigenului**, toxici; sursa majoră de radical superoxid este xantinoxidaza. Celulele tubulare proximale suferă modificări ce duc la detașarea celulară specifică necrozei tubulare acute;

- **depleția de ATP** la nivelul celulelor tubulare produce alterări morfologice și funcționale ale joncțiunilor intercelulare strânse, reversibile la revenirea concentrației optime de ATP;

- **creșterea concentrației calciului intracelular** are efect letal asupra celulelor tubulare.

Revenirea după injuria ischemică implică proliferarea celulelor tubulare, stimulată de factori mitogeni: EGF, IGF-I, FGF, factorul hepatocitar de creștere.

Stoparea proliferării în momentul regenerării epiteliului tubular este realizată datorită acțiunii inhibitoare a TGF- β și a factorului hepatocitar de creștere care inițiază și controlează procesul de organizare a structurii tubulare.

(4) Nefrotoxicitatea drogurilor

● **Aminoglicozidele** scad rata de creștere celulară și eliberarea de lactatdehidrogenază (LDH), modificări ce pot duce la moartea celulei tubulare; mecanismul este reprezentat de scăderea activității enzimelor celulare (dipeptidil-peptidaza iv., aminopeptidaza neutră, Na⁺/K⁺/ATP-aza, cascada fosfatidilinozitolului). **Markerul** microscopic este transformarea lizozomilor în corpi mieloizi, prin scăderea acțiunii sfingomielinazei și fosfolipazei lizozomale, cu scăderea degradării fosfolipidelor lizozomale.

● **Amfotericina B** determină inhibarea absorbției Na⁺; la creșterea dozelor produce eliberarea de LDH.

● **Metalele grele**

- cadmiul produce modificări similare celor descrise în sindromul Fanconi (inhibă transportul Na⁺ dependent al glucozei);

- mercurul inhibă transportul Na^+ dependent al glucozei, fosfaților, alaninei; în concentrații mari crește concentrația calciului intracelular, cu efect letal asupra celulei tubulare.

● **Cisplatinum**

- inhibă fosforilarea oxidativă la nivel mitocondrial;
 - scade sinteza proteică de ADN, ARN;
 - în concentrații mari scade activitatea $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ -azei (marker de toxicitate) și a fosfatazei alcaline.

● **Ciclosporina** sumează efecte nocive asupra:

- hemodinamicii renale;
 - celulelor endoteliale;
 - celulelor tubulare.

Efectele toxice ale ciclosporinei

- inhibă transportul Na^+ dependent al glucozei;
 - produce vacuolizarea celulelor cu întârzierea creșterii celulare;
 - crește sinteza procologenilor tip I și IV, determinând fibroză interstițială. Blocanții de calciu sunt protectori față de efectul nefrototoxic al ciclosporinei; mecanismul este necunoscut.

(5) **Reacții inflamatorii ce implică celulele tubulare**

● **Secreția** de produși proinflamatori cuprinde:

- **compuși ai complementului** - C3 este secretat de către celulele tubulare sub influența IL-2 secretate de limfocitele T activate; el poate fi considerat mediatorul prin care celulele tubulare participă la reacțiile inflamatorii interstițiale în cadrul rejetului de grefă. C4 se secretă în cantități crescute sub influența $\text{INF-}\alpha$.

- **citokinele** secretate de celulele tubulare sunt capabile să stimuleze activitatea limfocitelor T în cadrul rejetului acut de grefă. Secreția de $\text{TNF-}\alpha$ este stimulată de IL-1 α și inhibată de ciclosporină, corticosteroizi. Această acțiune explică efectul protector al ciclosporinei pe rinichiul transplantat.

- **autacoizii** secretați la acest nivel sunt: prostaglandine, specii de oxigen reactiv, NO.

● În ceea ce privește celulele tubulare ca țintă pentru mediatorii inflamației, este citată acțiunea citokinelor (în special a $\text{INF-}\gamma$), care induc formarea la nivelul celulelor tubulare de antigene leucocitare clasele I și II și de ICAM-1, care determină creșterea susceptibilității celulelor la liză specifică (clasa I) și prezentare antigenică (clasa II și ICAM-1). Aceste reacții sunt implicate în patogeneza nefritelor interstițiale și a rejetului de grefă.

F. CELULE INTERSTIȚIALE ȘI VASCULARE RENALE ÎN CULTURI

1. Celule interstițiale

a. Fibroblaștii interstițiului renal

Prezintă caracteristici similare fibroblaștilor dermici: extensii citoplasmatică, nuclei multilobulați, numeroși nucleoli; echipamentul enzimatic include: 5'-nucleotidaza, collagenaza, stromelisină. Nu au joncțiuni intercelulare. Spre deosebire de celulele tubulare, nu reacționează cu anticorpii citokeratinici; prezintă reacție pozitivă pentru vimentină și actină. Sub influența mediatorilor și a citokinelor secretate de ele sau provenite din celule adiacente, celulele fibroblastice sintetizează matrice extracelulară, contribuind la fibrogenza locală.

Ca stimulatoare ale proliferării sunt enumerate: EGF, IGF-1, PDGF. $\text{TGF-}\beta$ are rol inhibitor. Funcția de secreție este reprezentată de secreția de collagen (tipurile I, III, IV și V), proces stimulat de $\text{TGF-}\beta$, ciclosporină și inhibat de EGF.

b. Celulele interstițiale renomedulare

Sunt elongate, conținând incluziuni lipidice, nuclei lobulați, mitocondrii și aparat Golgi bine reprezentate. Produc cantități importante de PGE_2 .

c. Macrofagele renale

Sunt identificate pe baza capacității lor de a fagocita celule micotice omorâte prin căldură. Posedă receptori Fc și esterase nespecifice. Au capacitatea de fagocitoză a particulelor străine, produc specii de oxigen reactiv și exprimă antigene majore de histocompatibilitate aparținând clasei II.

2. Celulele vasculare

a. Celulele mușchiului neted arteriolar renal

Au activitate creatininkinazică, specifică mușchiului neted și au capacitatea de a secreta și elibera renină; răspund la FNA și bradikinină prin secreție de PG; prezintă activitate endopeptidazică. Se contractă în prezența norepinefrinei sau a AGT II.

b. Celulele juxtaglomerulare secretante de renină

Au formă sferică și conțin numeroase granule globuloase ce se colorează în imunofluorescență cu anticorpi monoclonali antireninici. Secreția lor de renină este stimulată de isoproterenol, forskolină, ciclosporină prin creșterea expresiei cAMP. Endotelina, FNA, vasoconstrictoarele (AGT II, AVP, norepinefrina) au efect inhibitor.

c. Celulele microvasculare endoteliale

Conțin antigen specific factorului VIII și enzimă de conversie a angiotensinei. Au capacitatea de a secreta prostanoizi (în principal PGE_2), proces stimulată de acidul arahidonic, trombină, bradikinină.

Bibliografie

- Baylis PH: Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 253, 1987
- Bottcher W, Steinhausen M: Microcirculation of renal papilla under normal condition and after temporary ischemia. *Kidney Int* 43, 1976
- Brenner BM, Schor N, Ichikawa I: Role of angiotensin II in the physiologic regulation of glomerular filtration. *Am J Cardiol* 42, 1982
- Brenner BM, Rector FC: *The Kidney*, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996
- Briggs JP, Schnermann J: The tubuloglomerular feedback mechanism: Functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol* 49, 1987
- Bullock J, Boyle J, B. Wang M, *Physiology*, third edition, Williams & Wilkins, 1995
- Ciocâlteu AI, Mănescu M, Rădulescu D: Peptidele natriuretice în patologia renală. *Infomedica* nr 9/10, 1996
- Cody RJ, Ljungman S, Covit AB: Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int* 34, 1988
- Cogan MG, Rector FC Jr: Determinants of proximal bicarbonate, chloride, and water reabsorption during carbonic anhydrase inhibition, *Kidney Int* 34-1992
- Cohen JJ, Barac-Nieto M: Renal Metabolism of substrates in relation to renal function. *Handbook of Physiology*, 1973
- Drumond MC, Deen WM: Structural determinants of glomerular hydraulic permeability. *Am J Physiol*, 1994
- Edelman CM: *Pediatric Kidney Disease*, ed2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992
- Forte JG, Warnock DG, Rector FC Jr: *Hydrogen Ion Transport in Epithelia*. John Wiley & Sons, New York, 1984
- Galen FX, Devaux C, Guyenne T: Multiple forms of human renin. Purification and characterization. *J Biol Chem* 254, 1979
- Greenberg A: *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994
- Greger R, Lang F, Silbernagl S: Renal Transport of Organic Substances, *Kidney Int* 34, 1981
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology*, 1975
- *Handbook of Physiology*, Oxford University Press, Oxford, 1992
- Hayashi K, Epstein M, Loutzenshiser R: Determinants of renal action of atrial natriuretic peptide. *Circ Res*, 1990
- Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: *The Principles and Practice of Nephrology*, ed 2, Mosby-Year Book, 1995

- Jamison RL, Kriz W: *Urinary Concentrating Mechanism: Structure and Function*, WB Saunders, Philadelphia, 1982
- Jamison RL: Potassium Recycling. *Kidney Int.* 31, 1987
- Kiil F: Renal energy metabolism and regulation of sodium reabsorption. *Kidney Int.* 34, 1977
- Kokko JPP, Tannen RL: *Fluids and Electrolytes*, WB Saunders Company, 1990
- Maddox DA, Deen WM, Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration. *Kidney Int.*, 1974
- Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, Goto K: Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. *Circulation* 84, 1991
- Massry S, Glasscock R: *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
- Maxwell MH, Kleeman CR: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, ed 3, McGraw-Hill, New York, 1980
- McKinney TD, Burg MB: Bicarbonate and fluid absorption by renal proximal straits tubules. *Kidney Int.* 21, 1977
- Narins RG: *Clinical Disorder of Fluid and Electrolyte Metabolism*, ed 5, Mosby, St. Louis, 1994
- Nordin BEC: Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism, Raven Press, New York, 1976
- Pitts RF: Control of renal production of ammonia. *Kidney Int.* 1, 1972
- Savill J, Johnson RJ: Glomerular Remodelling after Inflammatory Injury. *Exp Nephrol* 3, 1995
- Schlondorff D, Ardailou R: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int.* 29, 1986
- Schoolwerth AC: Regulation of renal ammoniogenesis in metabolic acidosis. *Kidney Int.* 40, 1991
- Schrier RW, Gottschalk CW: *Disease of the kidney*, Little, Brown, Boston, 1988
- Schultz SG: *Basic Principle of Membrane Transport*, 1980
- Seldin DW, Giebisch GH: *The Kidney*, ed2, Raven Press, New York, 1992
- Stanton BA, Giebisch G: Potassium transport by renal distal tubule: Effects of potassium loading. *Am J Physiol* 243, 1982
- Steinhausen M, Kucherer H, Parekh N: Responses of in vivo renal microvessels to dopamine. *Kidney Int.* 54, 1986
- Vesely DL: Atrial Natriuretic Peptides, 1992
- Zola C, Benigni A, Renzi D, et al: Endothelin and eicosanoid synthesis in cultured mesangial cells. *Kidney Int.*, 1990

C. ORIGINEA CELULELOR

Celulele constitutive ale sistemului imunitar sunt repartizate în sânge și în organele limfoid. Unele celule provin din mișcarea celulei hematopoietice. Capacitatea de a se activa și de a interacționa cu celulele țintă este în funcție de receptori specifici (antigeni și molecule de recunoaștere), și de cei paralogi care captează și se leagă de un anumit antigen (toate cele două tipuri de celule). Fiecare moleculă de Ag este un mozaic de epitopi. Antigenul este un mozaic de epitopi care sunt recunoscuți de celulele țintă. Fiecare moleculă de Ag este un mozaic de epitopi. Antigenul este un mozaic de epitopi care sunt recunoscuți de celulele țintă.

D. SI URTE DEFINITE

1. Epitopul este determinat antigenic, parte din structura unei molecule antigenice, care poate să se lege de paralogul unui receptor specific sau al unui anticorp. Ag este format din mai mulți epitopi.

2. Imunitatea naturală - reprezintă rezistența organismului și nespecifică la infecții.

3. Imunitatea dobândită - este imunitatea caracterizată prin specificitatea și durabilitate în cazul unei infecții.

capitolul 3

IMUNOLOGIE ȘI IMUNOPATOLOGIE RENALĂ

Alexandru Ciocâlteu, Teodorescu Gheorghe, Daniela Ciorte, Cristiana David

I. IMUNOLOGIE GENERALĂ

A. DEFINIȚIE

Imunitatea reprezintă ansamblul de mecanisme protectoare care asigură integritatea organismului (self-ul) față de substanțe străine și agenți infecțioși (non-self-ul).

B. MECANISME DE APĂRARE SPECIFICE ȘI NESPECIFICE

1. Primele mecanisme care intră în acțiune sunt cele **nespecifice**, prin reacții celulare (fagocitoza) și enzimatică (proteoliza), care încearcă distrugerea imediată a agresorilor. Aceste reacții sunt nespecifice pentru că au loc la fiecare acțiune a agresorului, indiferent de natura sau structura acestuia.

2. Apărarea specifică constă în reacții care se formează mai lent, sunt specifice fiecărui tip de agresor și devin din ce în ce mai intense după fiecare întâlnire cu acesta, oferind o protecție de lungă durată. Reacția imună specifică are loc cu ajutorul unor celule specializate - limfocite (Lf) și produși acestora (anticorpi și limfokine). **Anticorpii** (Ac) apar ca răspuns la acțiunea unui agent agresor numit antigen (generator de răspuns imun). Antigenul (Ag) poate induce sinteză de Ac specifici sau implica acțiunea unor Lf activate specific (LfT) neproducătoare de anticorpi.

Reacția imună mediată de Ac circulanți se numește „**imunitate umorală**“.

Reacția imună mediată de Lf activate specific se numește „**imunitate celulară**“.

C. ORIGINEA CELULELOR

Celulele constitutive ale sistemului imunitar sunt repartizate în sânge și în organele limfoide. Toate celulele provin din măduva osoasă hematogenă. Capacitatea de recunoaștere a sistemului imunitar se află la nivelul **receptorilor specifici** (structuri moleculare de recunoaștere), ai căror paratopi sunt capabili să se lege de un situs antigenic (determinant antigenic sau epitop). Fiecare moleculă de Ag este un mozaic de epitopi. Ansamblul sediilor de recunoaștere a țesuturilor limfoide definește „**zestrea**“ imunologică a unui organism, diferită de la o specie la alta, de la un individ la altul.

D. SCURTE DEFINIȚII

1. Epitopul - determinant antigenic, parte din structura unei molecule antigenice, capabilă de a se lega de paratopul unui receptor specific sau al unui anticorp. Ag este format din mai mulți epitopi.

2. Imunitatea naturală - reprezintă rezistența spontană și nespecifică la infecții.

3. Imunitatea dobândită - este imunitatea caracterizată prin specificitatea sa dobândită în cursul vieții organismului.

4. Specificitatea - este definită prin legătura necovalentă a două structuri chimice complementare (legătură stereospecifică): epitopii antigenelor și paratopii structurilor de recunoaștere ale sistemului imunitar; receptorii limfocitelor T sau B și Ac.

5. Imunitatea activă - starea de protecție față de un agent patogen, secundară răspunsului imunitar la un Ag al aceluiași agent.

6. Imunitatea pasivă - protecție specifică a unui organism care nu a fost expus unui antigen. Această stare este dobândită prin transfer de imunitate.

7. Haptena - determinant definit chimic, susceptibil de a se lega de un anticorp, dar incapabil de a induce singur răspuns imun.

E. CELULELE IMPLICATE ÎN RĂSPUNSUL IMUN

Principalii efectori ai imunității specifice și nespecifice:

	mecanisme nespecifice	mecanisme specifice
Factori solubili	- lizozim - complement (C) - proteine de fază acută (ex: PCR) - interferon	- anticorpi
Celule	- celule fagocitare - celule NK (natural killer)	- Lf B sau T
Observații	Nu cresc după reinfecție	Cresc după reinfecție

1. Origine

Toate celulele sistemului imunitar provin din celulele sușe pluripotente, urmând două căi principale de diferențiere:

- **linia limfoidă** → formarea Lf;

- **linia mieloidă** → formarea fagocitelor și a altor tipuri celulare.

a. Există două familii de **fagocite**: monocitele și polinuclearele.

b. Din linia mieloidă mai derivă **celule auxiliare**:

- plachetele - implicate în sistemul de coagulare și inflamație;

- mastocitele - care au similitudini structurale și funcționale cu granulocitele bazofile.

2. Factori și celule implicate în apărarea nespecifică

a. Lizozimul (neuraminidaza) - este o enzimă mucolitică care acționează asupra peptidoglicanilor din structura pereților bacterieni. Se găsește în mucoasa respiratorie, digestivă sau în secrețiile salivară, lacrimală, nazală (la nivelul porților de intrare).

b. Complementul (C) - este un complex format din 20 substanțe proteice din plasmă care se activează una pe alta într-o ordine stabilită. Activarea C se poate face prin calea „clasică” sau „alternă”. Calea clasică de activare este inițiată prin complexe imune (CI). Calea alternă este declanșată de o serie întreagă de factori (polizaharide, molecule de anticorpi, bacterii G (-) și G (+), endotoxine bacteriene, paraziți, levuri etc.). Ambele căi produc „convertaze” (enzime specifice) care acționează asupra componentei C3 a C și o scindează în două fragmente (C3a și C3b). C3a este un inductor al inflamației. C3b acționează asupra bacteriilor sau a altor celule țintă prin imunoaderență și liză. Există receptori pentru C3b (CR1) pe suprafața granulocitelor neutrofile, a macrofagelor și a celulelor dendritice. Astfel, prin intermediul C3b are loc imunoaderența (atașarea celulelor țintă pe fagocite). Acest fenomen de cooperare cu C a celulelor țintă se numește „opsonizare”. C3b participă și la continuarea activării sistemului C care se termină printr-un complex enzimatic C5-9, asamblat pe suprafața celulei țintă și care se numește „unitate de atac membranar”. O singură moleculă de C3-convertază activează sute de molecule de C3 pe suprafața celulelor.

c. Interferonii (IFN) - sunt specii moleculare de mai multe proveniențe:

IFN α - produs de leucocite;

IFN β - produs de fibroblaști și celule epiteliale;

IFN γ - produs de Lf T.

Infestarea virală celulară crește rapid producția de IFN din celulele infestate, acestea legându-se de receptori specifici de pe membranele celulelor învecinate și producându-le acestora o stare de rezistență la infestarea virală. Cei mai eficienți în apărarea antivirală sunt tipurile α și β . IFN γ activează macrofagele, Lf B și T, celulele NK și reglează indirect sinteza de Ac. IFN au activitate maximă asupra celulelor speciei care i-a produs (specificitate de specie).

d. Proteina C reactivă (PCR - reacționează cu proteina C a pneumococului) - se fixează pe bacterii sau fungi și facilitează învelirea lor cu C, favorizând fagocitoza acestora cu ajutorul granulocitelor și macrofagelor.

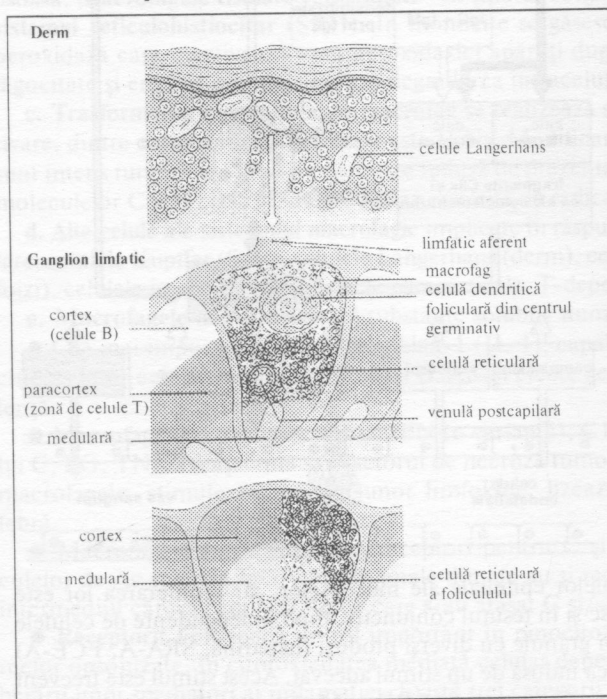
e. Celulele NK („natural killer“) - sunt activate de IFN produși de celulele infestate viral șiucid aceste celule printr-un mecanism citotoxic direct. Ele recunosc, cu ajutorul receptorilor, modificările care apar pe suprafața celulelor infestate, se atașază de acestea și le distrug membranele cu ajutorul unor proteine active, eliberate din interiorul granulațiilor lor.

f. Celulele fagocitare mononucleare (monocitele) - celulele sușe mieloide din măduva osoasă dau naștere liniei fagocitare mononucleare care are două funcții esențiale, realizate prin două tipuri celulare distincte:

- celulele care prezintă antigenul, al căror rol este acela de a prezenta antigenul limfocitelor specifice;

- macrofagele, care sunt fagocitele „profesionale“, al căror rol primordial este de eliminare a Ag.

3. Celule prezentatoare de antigen (CPAg)



Se găsesc în piele, ganglioni limfatici, splină și timus: rolul lor este de prezentare a Ag celulelor limfoide specifice pentru acel antigen. Prototipul acestui tip celular este reprezentat de celula Langerhans din piele. Celulele prezentatoare de antigen migrează prin vasele limfatice aferente în paracortexul ganglionilor de drenaj, unde se găsesc intercalate numeroase celule T. Aceste celule sunt bogate în Ag din clasa a II-a a CMH, esențiale pentru prezentarea antigenului celulelor T. Celulele dendritice foliculare, alte celule prezentatoare de antigen specializate se găsesc în foliculii secundari (aria celulelor B) din ganglioni și splină. Celulele prezentatoare de antigen au fost evidențiate și în timus. Aceste celule foliculare reticulare sunt bogate în Ag

proprii (Ag clasei a II-a a CMH). Celulele T învață să recunoască Ag self-ului și non self-ului în timpul perioadei de maturare.

Celulele reticulare prezentatoare de antigene ale self-ului joacă un rol în selecția negativă a celulelor T îndreptate contra self-ului.

4. Polinuclearele

Sunt produse în măduvă într-un ritm de 80 mil/minut și au o durată scurtă de viață (2-3 zile) comparativ cu monocitele/macrofage, care au o durată de viață de mai multe luni sau ani. Pot adera de celulele endoteliale și traversează patul vascular.

Nu au specificitate antigenică, dar joacă un rol important în inflamația acută și, împreună cu Ac și C, în apărarea antimicrobiană. **Funcția principală a polinuclearelor este fagocitoza.**

a. Neutrofilele

Conțin două tipuri de granulații: lizozomii (sau granulații primare), care conțin hidrolaze acide, o mieloperoxidază, lizozim și granulații secundare (sau specifice) care conțin lactoferină. Organismele ingerate sunt incluse în vacuole (fagozomi care fuzionează cu granulele cu activitate enzimatică pentru a forma fagolizozomi).

b. Eozinofilele

Sunt capabile de fagocitoză și de digestia microorganismelor, dar nu aceasta este funcția lor principală. Conțin numeroase vezicule intracitoplasmice, ribozomi, mitocondrii și microtubuli, ceea ce sugerează o activitate metabolică semnificativă. La un stimul adecvat pot apărea fenomene de degranulare cu eliberarea conținutului granular în afara celulei. Au rol în imunitatea antiparazitară.

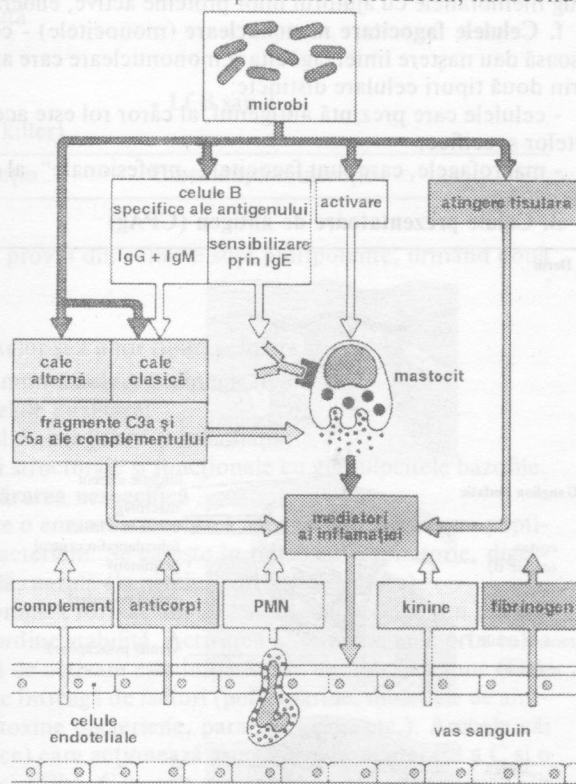
Eozinofilele sunt atrase de anumiți produși celulari din celulele T, mastocite și bazofile (factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei FCE-A). Se leagă de anticorpii din clasa IgG și eliberează prin degranulare o proteină toxică (proteina bazică majoră). Eozinofilele mai produc histaminază și o aril-sulfatază care inactivează histamina și, respectiv, SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) - care este constituită din leucotrienele C4, D4 și E4 produse de mastocite. Acești factori diminuează răspunsul inflamator și reduc migrarea granulocitelor la locul infecției.

c. Bazofilele și mastocitele

Mastocitele sunt asociate celulelor epiteliale ale mucoaselor, iar proliferarea lor este dependentă de celulele T; se găsesc și în țesutul conjunctiv, fiind independente de celulele T. Bazofilele și mastocitele conțin granule cu diverși produși (heparină, SRA-A, FCE-A) care sunt eliberați prin degranularea indusă de un stimul adecvat. Acest stimul este frecvent un alergen legat de IgE prin receptorii de suprafață RFce. Mediatorii eliberați prin degranulare sunt responsabili de simptomele alergiei, dar au și rol în imunitatea antiparazitară.

d. Trombocitele

În afara rolului fundamental din hemostază, trombocitele sunt implicate și în răspunsul imun, în particular în procesul inflamator. Aceste celule prezintă pe suprafața lor



produșii clasei I a CMH și receptori pentru IgG și IgE. Secundar unei leziuni endoteliale trombocitele aderă și se agregă la suprafața endotelială, eliberând substanțe care cresc permeabilitatea și factori care activează componente ale C pentru atragerea leucocitelor.

5. Macrofagele

Sunt necesare pentru declanșarea răspunsului imun. Fagocitează Ag, degradându-l parțial, menținându-i astfel intacti epitopii pe care îi va expune la suprafață, oferindu-i spre recunoaștere limfocitului (**fenomenul „prezentării” antigenului**).

a. Implicarea macrofagelor în acest fenomen are loc în câteva **etape**:

- captarea și fagocitoza nespecifică a Ag de către macrofage;
- prelucrarea parțială a Ag endocitat cu eliberarea unui epitop (este mult mai imunogen decât Ag); această transformare a Ag în epitop este controlată de un sistem poligenic independent de CMH;

- macrofagul prezintă celulelor imunocompetente determinanții antigenici (limfocitelor Th specifice sau limfocitelor B dacă stimularea a fost făcută cu doze optime și limfocitelor Ts dacă stimularea a fost făcută cu doze minime sau maxime);

- celulele monocite-macrofage eliberează mediatori imunoreglatori nespecfici (FAP, FSM, radicali liberi de oxigen, leucotriene, IL-1) cu rol în amplificarea sau supresia răspunsului imun;

- pot controla pe perioade lungi de timp (ani) diverși determinanți antigenici, ceea ce induce posibilitatea unui răspuns imun prelungit sau posibilitatea apariției toleranței.

b. **Clearance-ul Ag** reprezintă dispariția treptată din circulație a unui Ag administrat, prin captarea sa de către macrofagele care-l transportă la organele limfoide. Macrofagele provin din precursori care se diferențiază și se maturează până la monocite în măduva osoasă. Macrofagele tisulare („histiocyte” în țesutul conjunctiv) formează o rețea numită **sistemul reticulohistiocitar (SRH)**. În monocite se găsesc mai multe hidrolaze acide, o peroxidază care inactivează ionii peroxidazici apăruiți după distrucția microorganismelor fagocitate și enzime esențiale pentru degradarea intracelulară de microorganisme.

c. **Transformarea monocitului în macrofag** se realizează sub acțiunea unor factori de activare, dintre care, cel mai important este IFN γ . Modificarea funcțională (în stadiul inițial sunt intens tumoricide și au o capacitate redusă de prezentare a Ag) depinde de exprimarea moleculelor CMH clasa II, de producția crescută de radicali de oxigen și de secreția TNF.

d. **Alte celule ale sistemului macrofagic** implicate în răspunsul imun sunt macrofagele tisulare, celulele Kupffer (ficat), celulele Langerhans (derm), celulele dendritice (în foliculii limfoizi), celulele interdigitate (în zonele paracortice, T-dependente din foliculii limfatici).

e. **Macrofagele activate** secretă substanțe solubile numite **monokine**.

- Cea mai importantă este **interleukina-1 (IL-1)**, capabilă să producă activarea nespecifică a altor celule: macrofage, Lf T și B. Are și efecte generale: febră, anorexie, somnolență.

- Macrofagele activate secretă și: IFN (o variantă), C1, C3, C4, factorul B al sistemului C, PG, TNF α (cașectina sau factorul de necroză tumorală). Acesta din urmă activează macrofagele, stimulează secreția unor limfokine, lizează celulele tumorale și produce febră.

- Macrofagele au pe suprafață receptori pentru C și pentru segmentul Fc al moleculelor de Ac (pentru IgG - Fc γ R; unele din ele au și receptori pentru IgE - Fc ϵ R) prin intermediul cărora captează Ag pe care s-au atașat C și/sau Ac (imunoaderență).

- **Receptorii FcR** joacă un rol important în pinocitoza CI, fagocitoza microorganismelor opsonizate, în citotoxicitatea mediată celular dependentă de Ac și în controlul eliberării unor mediatori ai inflamației. Există trei categorii de receptori:

- **Fc γ RI(CD64)** - exprimat numai pe membranele monocitelor circulante și macrofagelor; afinitate înaltă pentru IgG;

- **Fc γ RII(CD32)** - afinitate joasă pentru IgG; exprimat pe membranele mai multor celule: monocite, macrofage, neutrofile, bazofile, eozinofile, Lf T și B, celule endoteliale;

- **Fc γ RIII(CD16)** - afinitate joasă pentru IgG; prezent sub două forme: ca moleculă ancorată pe neutrofile sau ca moleculă transmembranară prezentă în principal pe macrofage și celulele NK.

● **Receptorii pentru C** sunt reprezentați de:

- **CR1(CD35)** pentru componenta C3, care este implicat în fagocitoză;

- **CR3** (sau **MAC1**) pentru C3bi, care este implicat în adeziunea celulară. CR3 este exprimat pe membrane numai în momentul activării macrofagelor.

● **LFA-1** (Ag asociat funcției eritrocitare), implicat în aderarea celulară.

● Monocitele exprimă diverși markeri de suprafață, moleculele CMH clasa II care sunt recunoscute de receptorii CD4 ai Lf Th. Aceste Ag sunt prezente numai pe anumite macrofage și monocite (după activare). Astfel, macrofagele elimină Ag din organism.

● **Funcțiile macrofagelor** sunt fagocitoza și secreția de substanțe active. Există o relație dublă macrofage-Lf prin oferta de Ag și secreția de interleukine. Ca răspuns la IL-1, limfocitele T sau Th secretă IL-2 (substanță stimulatorie) care activează macrofagele, Lf B și diversele subtipuri de Lf T (Th, Ts, Tc). Lf B secretă Ac care se cuplează cu Ag, permițând macrofagelor să elimine aceste Ag prin fenomene de imunoaderență. Activarea macrofagelor depinde de stimuli care sunt induși de ocuparea receptorilor (FcR, CR) și de lipopolizaharidele bacteriene. Acestea se fixează pe membranele macrofagelor prin intermediul LFA-1. În câteva ore de la stimulare apare secreția de proteaze neutre, hidrolaze lizozomale și se elaborează metaboliți ai acidului arahidonic. Pe măsura transformării monocitului în macrofag se amplifică exprimarea receptorului LFA-1. Cele mai importante funcții ale macrofagelor sunt prezentarea Ag și funcția de celulă efectoare citotoxică.

F. FACTORI ȘI CELULE IMPLICATE ÎN APĂRAREA SPECIFICĂ

1. Limfocitele

Lf sunt generate de celulele stem limfoide din măduva osoasă. Țesutul limfoid reprezintă 2% din greutatea corporală totală. Un număr de Lf mature pot supraviețui mai mulți ani, având rol de celule cu memorie. Pe un frotiu sanguin se observă două tipuri de Lf: unele mici, cu un raport nucleocitoplasmatic crescut și unele mari, cu un raport nucleocitoplasmatic mai mic și cu granulații intracitoplasmatic azurofile. Populația de Lf mici este compusă din Lf T și B.

a. Limfocitele B

Limfocitele care se diferențiază și se maturează în bursa lui Fabricius la păsări au fost denumite **Lf B**. La om, organul cu funcție echivalentă bursei este măduva osoasă. O parte din celulele stem se diferențiază pe loc și vor forma Lf B care vor produce Ac la o stimulare antigenică. Lf B reprezintă 5-15% dintre celulele limfoide circulante și se caracterizează prin prezența pe suprafața lor de Ig care joacă rol de receptori specifici pentru Ag. Majoritatea celulelor B periferice au pe suprafața lor IgM și IgD. În sângele periferic, foarte puține celule au pe suprafața lor IgG, A sau E.

b. Limfocitele T

Celulele stem limfoide din măduvă care migrează în timus se diferențiază în **Lf T**.

Unele au funcții unice, cum sunt cele implicate în reglarea răspunsului imun: LfTh (helper), LfTs (supresoare), LfTcs (contrasupresoare) sau cele implicate în funcțiile efectoare, ca LfTc (citotoxice), celulele LAK (lymphokine activated killer cells) și celulele NK (natural killer cells), iar altele au funcții multiple, ca Lf B (sinteză de Ac și prezentarea Ag). Cele două tipuri celulare pot fi deosebite datorită prezenței unor proteine de suprafață, numite „markeri”. Acești markeri pot fi detectați cu ajutorul Ac fluorescenți deoarece proteinele membranare se comportă ca un Ag. Acești Ac pot fi produși de un individ al aceleiași specii (alloanticorpi) sau de un individ aparținând altei specii (heteroanticorpi sau xenoanticorpi). Spre deosebire de celulele B al căror receptor pentru Ag este o Ig, celulele T prezintă o glicoproteină de suprafață. Pe celulele T și B mai sunt detectate și alte Ag de suprafață ca receptori pentru porțiunea Fc a anticorpilor, care au

rol în reglarea răspunsului limfocitar. Celulele T conțin hidrolaze acide lizozomale (beta-glicuronidază, fosfatază acidă și alfa naftiol acid esteraza = ANAE).

c. **Limfocitele „nule“** sau „non B-non T“ se diferențiază de celulele T și B prin granulațiile lor intracitoplasmatic. Nu exprimă nici markerii celulelor B și nici pe cei ai celulelor T. Sunt caracterizate de prezența de receptori Fc pentru IgG, au unele caracteristici ale monocitelor și unii markeri ai celulelor T. Ultrastructura lor este tipică pentru limfocit mare cu granulații. O mică parte din celulele „nule“ circulante este reprezentată fie de celulele sușe mieloide, fie de celulele T sau B imature.

Măduva osoasă și timusul se numesc organe limfoide centrale (OLC) sau principale. Limfocitele mature trec din OLC în sistemul organelor limfoide periferice (OLP) sau secundare care sunt reprezentate de inelul Waldeyer, Lf din submucoasa arborelui traheo-bronșic, tractului digestiv, plăcile Payer, Lf din derm și de ganglionii limfatici și splină - în profunzime. Lf circulă dintr-o parte în alta în acest sistem, fenomen cunoscut sub denumirea de „recirculație“. Aceasta crește eficiența sistemelor de apărare prin mărirea șansei Lf de a se întâlni cu Ag. Distribuția Lf B și T în OLP se face în zonele B și T- dependente. Acest fenomen a fost denumit „homing“ sau „ecotaxie“ și se realizează prin receptori specifici ai limfocitelor.

Discordanța observată în cadrul populației limfocitare între structură și funcție este corelată cu faptul că specializarea lor funcțională se datorează unor particularități infra-microscopice, cu exprimarea pe suprafața membranelor a markerilor amintiți. Unii dintre acești receptori sunt exprimați numai în anumite stadii de diferențiere, pe perioade scurte de timp, în timp ce alții sunt permanenți. Pentru acești markeri s-a adoptat nomenclatura sistemului CD (cluster of differentiation) și în prezent se cunosc aproape 130CD.

2. Linia B

a. Diferențierea și maturarea Lf B

Ontogeneza Lf B cuprinde o etapă medulară și o etapă dependentă de Ag.

● În **etapa medulară** angajarea pe linia B începe prin formarea unei celule preB cu rearanjarea genelor V-D-J și exprimarea unui Ag de diferențiere B1. Adăugarea unei gene μ (V-D-J) induce apariția de lanțuri μ (fără lanțuri ușoare asociate) intracitoplasmatic (μ c). Rearanjările încep pe ambii cromozomi 14, dar se finalizează numai pe unul singur, împiedicând astfel producerea de lanțuri cu specificități diferite în aceeași celulă. Ulterior se rearanjează și genele pentru lanțurile L (k) și astfel, sinteza unui lanț ușor conduce la o celulă B cu IgM intracitoplasmatic (cIgM). Această celulă cu cIgM⁺ a fost denumită pre-B. Ulterior IgM va fi exprimată pe suprafață (sIgM) formând celule B imature. Celula B are morfologia unui Lf de talie mică. Ea se blochează în stadiul Go și nu mai suferă nici o diviziune. Celula B matură se caracterizează prin: prezența de IgM și IgD pe suprafață; prezența antigenelor CMH clasa I și II, CR1, CR2, Fc γ ; recunoaște același epitop; poartă același idiotip; folosește aceleași gene VJL și VDJD. Unele celule B suferă, în procesul de maturare, o comutare a sintezei de IgM în altă clasă de Ig (în această situație, grupul de gene V-D-J care fusese asamblat cu o genă CH μ se va cupla cu alte gene, CH-C γ sau CH-C α). Acest proces de comutare explică variațiile sintezei de Ac: în răspunsul imun primar predomină secreția de IgM, iar în cel secundar cea de IgG sau IgA.

● Modificările survenite ulterior depind de o stimulare sau activare a celulei B - **etapa dependentă de antigen**. Lf B purtătoare de IgM și IgD membranare dispar în absența stimulării antigenice, iar dacă sunt activate se divizează (expansiune clonală) și conferă o maturare în plasmocite secretante de Ac cu aceeași specificitate (același paratop) ca a Lf B. Activarea poate fi provocată de Ag (selecția clonală pentru Ag) sau de activatori policlonali (substanțe produse de celulele T sau de agenți infecțioși).

● **Plasmocitul** este ultimul stadiu în diferențierea Lf B. El produce 20 000 molecule de Ig pe secundă. Durata sa medie de viață este de circa 5-7 zile. Plasmocitele sunt rar detectate în circulație (aproximativ 0,1% din Lf), fiind localizate în OLP. Anticorpii produși de un plasmocit au o specificitate dată și aparțin unei singure clase de Ig.

b. În cursul maturării lor, Lf B și T își dobândesc **receptorii specifici** pentru Ag care le permit recunoașterea unei singure specificități antigenice, toată durata vieții lor. Acești receptori sunt foarte asemănători cu Ac produși de celulele limfoplasmocitare. Limfocitele sunt activate atunci când își fixează Ag specific, în prezența celulelor accesorii. Secundar stimulării antigenice specifice, celulele proliferază și se diferențiază în clone celulare: celule efectoare (exemplu - plasmocitele secretante de Ac) și celulele de memorie (se caracterizează prin prezența pe suprafață a IgM sau IgG, IgA, IgE). Atunci când celulele cu memorie sunt din nou stimulate antigenic, ele proliferază și apare Lf secundar (sinteză de Ac specifici mult mai intensă și mai rapidă). Receptorii pentru Ag ai Lf B sunt în număr de 10^4 - 10^5 , cele mai importante izotipuri fiind IgM și IgD (de suprafață).

● **Activarea Lf**, fie prin Ag, fie prin mitogene, induce modificări intracelulare care duc la transformarea Lf în limfoblaste. Celulele T și B sunt activate de mitogeni diferiți. Fito-hemaglutinina (FHA) și concanavalina A (Con A) stimulează celulele T, iar mitogenul PWM stimulează atât celulele T, cât și celulele B. Mitogenul Pokeweed (PWM) este o lecitină vegetală care necesită prezența Lf Th pentru a induce o stimulare a Lf B. Foarte multe bacterii sunt activatori policlonali ai Lf B: Stafilococul Cowan I, Salmonella paraB etc. Lipopolizaharidele stimulează celulele B din splină, dar nu și pe cele sanguine.

c. Dintre **markerii Lf B**, cei mai importanți sunt:

● **CD5** - glicoproteină prezentă pe majoritatea celulelor T și pe o subclasă a Lf B (celule BCD5⁺), care au rolul de a secreta o clasă de Ac (IgM) polireactivi (implicați în patogenia unor boli autoimune) cu afinitate joasă și care reacționează cu o varietate de Ag self sau non-self.

● **CD9** - glicoproteină exprimată pe toate Lf B; nu există la Lf T; mai poate fi evidențiată pe limfocite, trombocite și celule endoteliale.

● **CD10** - este exprimat numai pe precursorii celulelor B, având rol de marker de diferențiere.

● **CD20** - se află pe toate Lf B și activează Lf B cu trecerea lor din faza G0 în faza G1 a mitozei.

● **CD21** - exprimat numai la Lf B din zona marginală a splinei și din țesutul amigdalian; reprezintă receptorul pentru componenta C3 a C și pentru virusul Epstein-Barr.

● **CD22** - marker de diferențiere exprimat numai pe Lf B mature circulante.

● **CD23** - exprimat numai pe Lf B mature; este receptorul de joasă afinitate pentru IgE, având două subtipuri: FcεRIIa și FcεRIIb. Acesta din urmă este exprimat și pe macrofage, trombocite, eozinofile. Sinteza lui este modulată de IL-4.

● **CD24** - este prezent pe toți precursorii Lf B și pe neutrofile.

● **CD37** - este exprimat în principal pe Lf B periferice, pe Lf B din centrul germinativ și slab exprimat pe Lf T, monocite și neutrofile.

● **CD38** - reprezintă markerul cel mai important al plasmocitelor; este exprimat și pe Lf B din centrul germinativ.

● **CDw40** - activează celulele B, cu trecerea lor din faza G1 în faza S a mitozei.

3. Linia T

Prin tehnici de microscopie optică nu este posibilă diferențierea Lf T de Lf B. O modalitate folosită pentru diferențiere se bazează pe capacitatea Lf T de a fixa eritrocitele de oaie. Acest fenomen se realizează prin receptorii lor specifici - CD - cu ajutorul cărora se formează rozete cu aceste eritrocite. Limfocitele T se transformă limfoblastic prin mitogene nespecifice (PHA, Con A și uneori și PWM).

a. **Diferențierea Lf T** se face în timus dintr-un precursor medular care a migrat în acest organ. La nivelul corticalei timice Lf se multiplică în cea mai mare parte, dar o parte mor. Celulele care supraviețuiesc se diferențiază în timus, unde au loc trei evenimente fundamentale:

- exprimarea Ag de diferențiere grupate în clase de diferențiere (CD);
- exprimarea receptorilor specifici T;
- specializarea funcțională.

Exprimarea antigenelor de diferențiere

Aceste Ag sunt identificate prin Ac monoclonali. Se pot distinge:

- Ag membranare specifice stadiului intratimic - CD6, a căror exprimare tranzitorie dispăre o dată cu maturarea Lf T;

- Ag dobândite care persistă la nivelul Lf T periferice (exemplu - CD3 este exprimat pe majoritatea Lf T periferice). Receptorii Lf T (TCR 1 și 2) se asociază complexului CD3 care realizează transducția semnalului format prin recunoașterea și fixarea Ag, formând complexul TCR-CD3.

Există doi receptori specifici pentru recunoașterea CMH:

- **CD4** - recunoaște moleculele CMH clasa II;

- **CD8** - recunoaște moleculele CMH clasa I.

Acești markeri ai Lf T acționează în asociere cu complexul TCR-CD3, realizând recunoașterea non-self-ului.

- **Celulele TCR-CD3** sunt împărțite în două categorii, în funcție de exprimarea acestor receptori:

- **Lf Th**, care sunt celule CD4+;

- **Lf Tc/s** (citotoxice/supresoare), care sunt celule CD8+ (unde semnul (+) reprezintă faptul că celulele sintetizează receptorul și îl exprimă, iar semnul (-) are semnificația doar a sintezei receptorului fără exprimarea lui).

Celulele TCR1-CD3 sunt rare și au fenotipul CD4-, CD8-, ele fiind distribuite la porțile de intrare a Ag (epiderm, mucoase).

b. Pe suprafața Lf T sunt numeroși receptori:

- **CD2** - este receptorul pentru eritrocitele de oaie (T11) și este format din trei epitopi, dintre care T11-1 și T11-2 sunt exprimați numai pe celulele T activate, iar T11-3 se află și pe cele în repaus. T11-2 și T11-3 participă la activarea celulelor T.

- **CD4/CD8** - sunt molecule care formează cu TCR-CD3 un complex care participă la recunoașterea Ag și la generarea unor semnale intracelulare care conduc la activarea și stimularea proliferării celulelor T.

CD4 și CD8 recunosc regiunile nevariabile ale CMH clasa I și II, iar TCR-CD3 recunoaște fragmentul rezultat din procesarea Ag care este expus împreună cu CMH pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen. Modificările funcționale ale Lf T ulterioare formării complexului CD4+/CD8+ TCR-CD3 au loc deoarece receptorii CD4/CD8 sunt cuplați fizic cu protein-tirozinkinaza, care este calea comună de transmitere intracelulară a semnalelor de suprafață și de activare a Lf Th (CD4+) sau a Lf Tc (CD8+).

- **CD28** - este un receptor care inițiază sau reglează transducția semnalului pe o altă cale decât cea a TCR-CD3. Este exprimat pe aproximativ 80% din Lf T periferice (95% din celulele CD4+ și 50% din cele CD8+). Se află și pe suprafața Lf B și chiar a plasmocitelor. Acest receptor are două funcții majore:

- moleculă de aderare;

- cale de activare a celulelor T.

Stimularea acestui receptor modulează două funcții ale celulelor T: reglarea secreției de limfokine și citotoxicitatea mediata celular. Limfocitele T în repaus nu au funcție citotoxică. Stimularea receptorului CD28 conduce la amplificarea exprimării genelor pentru TNF- α și limfotoxină, care sunt direct corelate cu efectul citolitic.

- **CD45** - se mai numește **LCA** (antigen comun leucocitar) și este markerul cu cea mai mare reprezentare pe membrana Lf (ocupă aproximativ 10% din suprafața ei). Este exprimat pe toate celulele hematogene, cu excepția hematiilor și trombocitelor. El se află în relație funcțională cu complexul TCR-CD3.

Limfocitele T mai au receptori cu rol în **adeziunea intercelulară**:

- **LFA-1** - receptor din familia integrinelor, alături de liganzii săi (MAIC-1 și 2) are rol în adeziunea celulară. Se află pe Lf T și B, dar și pe PMN, macrofage și monocite activate. Adeziunea celulară mediata de acest receptor este stimulată de temperatură, necesită un citoskelet intact, este dependentă de energie și necesită prezența de cationi bivalenți (Mg^{++}).

Are două **funcții esențiale**:

- contribuie la recunoașterea Ag;
- facilitează migrarea, extravazarea PMN și a limfocitelor în boli inflamatorii.

● **MAIC-1** (CD54) are o distribuție restrânsă, iar exprimarea lui este influențată de IL-1, TNF, IFN γ și LPZ.

● **MAIC-2** este exprimată mai ales pe celulele endoteliale.

● **VLA** (Very Late Activation Antigen) reprezintă un grup de receptori implicați în adeziunea celulară care aparțin familiei integrinelor. Sunt distribuiți mai ales pe Lf T cu memorie și mai puțin pe monocite. **Funcțiile** cele mai importante sunt:

- sunt receptori pentru proteinele matricei extracelulare;
- intervin în adeziunea intercelulară.

Acest receptor prezintă șase izotipuri (VLA 1-6), dintre care VLA4 și VLA5 fixează fibronectina, iar VLA6 este receptor pentru laminină.

● **LFA3** - (Lymphocyte Function Associated Antigen 3) este ligandul fiziologic al CD2 de pe suprafața celulelor T, exprimat pe diverse celule țintă și pe membrana celulei prezentatoare de antigen.

Complexul **CD2-LFA3** are rol în adeziunea intercelulară.

● **CD44** - reprezentat pe celulele T, timocite corticale, granulocite și macrofage. Este receptor în aderarea celulară și participă la activarea celulelor T.

Alți receptori ai limfocitelor T:

● **CD1** - format din trei molecule (CD 1a, CD 1b și CD 1c) este exprimat pe timocitele corticale și mai puțin pe celulele Langerhans, dendritice și interdigitate. Are rol în instrucția timică a Lf T.

● **CD5** - se află pe majoritatea Lf T și pe o parte a Lf B. Are rol în activarea limfocitară.

● **CD7** - marker precoce al Lf T periferice (apare în stadiul de protimocit).

● **CDw26** - se află pe aproximativ 40% din Lf T periferice.

Repartiția Lf T CD4 și T CD8 variază în diferite situații patologice.

c. Receptorii specifici ai Lf T

Transferul adoptiv al protecției conferite de BCG față de bacilul Koch este specific și se realizează prin intermediul Lf T.

Receptorii Lf T (TCR 1 și 2) sunt heterodimeri formați din două lanțuri peptidice α și β și din două lanțuri δ și γ reunite prin punți disulfurice. Fiecare din aceste două proteine conține o porțiune variabilă V și o regiune constantă C.

Lanțul α (49KD) este codificat de cromozomul 14. Lanțul β (43KD) este codificat de cromozomul 7. Genele γ sunt situate pe brațul scurt al cromozomului 7. Lanțul γ este codificat de cromozomul 14.

Rearanjarea genoamelor α , β , δ și γ se realizează în cursul maturării intratimice.

Cronologia rearanjării celor patru locusuri este γ , δ și apoi β și α , astfel încât TCR1 apare înaintea TCR 2.

● **Receptorii TCR 1** sunt formați dintr-un lanț γ și unul δ ; sunt exprimați pe Lf imature CD3+CD4-CD8- cu rol în recunoașterea epitopilor derivați din proteinele de șoc caloric.

● **Receptorii TCR 2** sunt formați dintr-un lanț α și unul β ; sunt exprimați predominant pe Lf T CD3+CD4+ și CD3+CD8+ (aproximativ 70% din Lf T). Recunosc Ag în asociere cu moleculele CMH.

Selecția Lf T capabile să recunoască self-ul modificat este realizată în timus. În cadrul instruirii timice, celulele care trec prin acest organ suferă mai multe procese: recombinația genelor TCR cu obținerea unei bogate informații de recunoaștere Ag, o selecție pozitivă care induce Lf T capacitatea de a recunoaște Ag numai în asociere cu CMH și o selecție negativă în urma căreia sunt eliminate Lf T autoreactive.

La stârșitul procesului de recombinare genetică pentru TCR, acesta dobândește capacitatea de a recunoaște orice tip de Ag (self sau non-self). Ulterior, o parte din repertoriul TCR este exclusă prin selecția pozitivă și negativă a Lf T.

În cadrul selecției pozitive se observă apoptoza majorității timocitelor (care, în etapa ulterioară, au obținut exprimarea TCR). Printre acestea se numără și celulele care recunosc autoantigenele (cu excepția CMH clasa I și II). Timocitele din etapa precedentă exprimă nu numai TCR-CD3, ci și molecule CD4+ și CD8+, astfel încât contactul timocitelor cu determinanții CMH clasa I sau II de pe suprafața celulelor epiteliale din timus contribuie la orientarea lor funcțională pe liniile helper sau citotoxic/supresoare.

În etapa **selecției negative**, timocitele care au fost selecționate anterior în funcție de CMH suferă un nou contact cu moleculele CMH care, în acest moment, sunt asociate Ag self, eliminându-se astfel clonele de timocite autoreactive.

d. Specializarea funcțională a Lf T

Lf T mature pleacă din timus și migrează în zonele T (timodependente) ale OLP. Ajunse la nivelul corticalei ganglionare, ele traversează venulele post capilare și se localizează în regiunea paracorticală. O traversare similară a endoteliului acestor venule se produce și la nivelul splinei și al organelor limfoide asociate mucoaselor.

Fenomenul de „homing” sau ecotaxie: Lf T dintr-un organ limfoid poartă Ag membranare specifice care sunt recunoscute de către endoteliul vascular al acestui organ, fapt ce permite penetrarea intratisulară a Lf. Lf T pot migra dintr-un ganglion în altul prin intermediul vaselor limfatice: sosesc la nivelul limfaticelor aferente (marginea convexă a ganglionului) și pleacă prin limfaticele eferente (hilul ganglionului).

La nivelul pulpei albe a splinei, Lf T ajung și pleacă prin circulația sanguină fără a mai trece prin cea limfatică.

La adult, aproximativ 2×10^9 Lf trec din sânge în limfă în 24 ore. Din 10 Lf care ajung în ganglionii limfatici pe cale sanguină, 9 pleacă pe cale venoasă și 1 pe cale limfatică.

Celulele Th care poartă markerul CD4+ și recunosc Ag CMH clasa II au funcții de amplificare, iar Lf Ts care au markerul CD8+ și care recunosc Ag în combinație cu CMH clasa I au funcții de supresie.

e. Subclasele Lf T

(1) Limfocite T helper

Există cinci subclase de Lf Th = Thp, Tho, Th1, Th2 și Thm, clasificate pe baza subsetului de limfokine pe care le sintetizează și le secretă.

Secvența începe de la un limfocit CD4+ sau Thp (producător) care sintetizează numai IL-2. Secundar stimulării antigenice repetate, acesta se transformă în Tho, care sintetizează și secretă neselectiv toată gama de limfokine (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 și IFN γ). În urma unui proces dihotomic se formează fie **Th 1** (care produc IL-2, IFN γ și limfotoxină), fie **Th 2** (care secretă IL-4, IL-5 și IL-10).

În reacția **Th p $\rightarrow$ Th 1** intervin factori:

- favorizanți - IFN γ ;
- inhibitori - IL-10.

Macrofagele și celulele prezentatoare de antigen prezintă Ag de obicei acestor Lf Th.

Reacția **Th p $\rightarrow$ Th 2** suferă influențe inverse:

- este favorizată de IL-10;
- este inhibată de IFN γ .

Cele două subclase limfocitare (Th 1 și Th 2) au roluri diferite în modularea răspunsului imun, deși funcția „helper” le este comună.

● Th 1:

- funcția de ajutorare a Lf B este redusă și poate lipsi ca urmare a citolizei lor prin eliberarea de IFN γ și limfotoxină;
- orientează răspunsul imun către o mediere celulară (hipersensibilitate de tip întârziat);
- contribuie la recrutarea macrofagelor și granulocitelor în zona agresiunii imune;
- au o influență supresoare asupra sintezei IgG₁ și IgE (pentru anumite izotipuri pot avea funcție helper);
- produc limfotoxină participând la reacțiile de citotoxicitate;

- sunt importante în răspunsul imun față de microorganisme cu dezvoltare intracelulară;
- inhibă proliferarea Th 2 prin IFN γ .

● **Th 2:**

- au o mare capacitate de a ajuta Lf B;
- stimulează, prin IL-4, sinteza de Ig în general și pe cea de IgG₁ și IgE în special;
- stimulează proliferarea mastocitelor, IL-3 și IL-4 având rol de factori de creștere;
- stimulează proliferarea eozinofilelor prin IL-5;
- prin IL-4 amplifică exprimarea CD23 pe suprafața Lf B (acesta fiind receptorul cu joasă afinitate pentru IgE);

- rol în răspunsul imun față de microorganisme cu dezvoltare extracelulară;
- inhibă proliferarea Th 1 prin IL-10.

● Câteva dintre funcțiile comune Th 1 și Th 2 sunt:

- stimulează exprimarea Ag CMH clasa II pe membrana Lf B și macrofagelor (Th 2 prin IL-4) și pe a celulelor prezentatoare de antigen (Th 1 prin IFN γ);
- sunt implicate în reacții inflamatorii locale: Th1 stimulează reacțiile de hipersensibilitate întârziată, în timp ce Th 2 facilitează reacțiile de hipersensibilitate imediată.

(2) **Limfocitele T supresoare și contrasupresoare**

- **Limfocitele Ts** acționează asupra Lf T sau a Lf B, având rol atât în controlul răspunsului imun celular, cât și în al celui umoral.

Există trei subclase - inductoare, transductoare și efectoare.

- **Limfocitele Tcs** controlează acțiunea Lf Ts într-o manieră inhibitoare. Ele induc ne-răspunsivitatea Lf Th la acțiunea Lf Ts, favorizând astfel exercitarea funcției lor de amplificare. Lf Tcs sunt inactive în absența Lf Th și a celor Ts.

Funcțional, unele Lf Ts sunt Ag-specifice, iar altele sunt idiotip-specifice. Majoritatea sunt CD8+. O parte sunt dependente de CMH I, iar altele de CMH II.

Nu toate Th sunt sensibile la acțiunea inhibitoare a Ts. Pentru obținerea unui efect supresor, este necesară cooperarea Lf Ts, Lf Th și Lf B.

Fenomenele de cooperare celulară, prezentarea Ag de către macrofage, activarea Lf Th specifice, prezentarea Ag Lf B etc. au loc doar dacă Lf T sunt inactivate.

Majoritatea Lf Tcs sunt CD8+.

(3) **Limfocitele citotoxice**

Limfocitele Tc sunt implicate în citotoxicitatea mediată celular care contribuie la apărarea antitumorală, antivirală. Printr-un TCR ele fac diferența între celulele self patologice și celulele self normale prin recunoașterea pe suprafața celulelor patologice a moleculelor CMH modificate, ca self alterat. Această recunoaștere induce expansiunea lor clonală cu activare și proliferare.

Markerul caracteristic al Lf Tc este CD8. Diferențierea între Tc și Ts se realizează prin alți markeri. În general, Lf Tc se caracterizează prin expresia CD8+CD28+, iar Ts prin cea a CD8+CD28-. O mică parte din Lf Tc au exprimare CD4+CD28+. Limfocitele TcCD8+ recunosc Ag în asociere cu moleculele CMH clasa I self sau străine, iar Lf TcCD4+ recunosc Ag în asociere cu CMH clasa II. Interacțiunea acestor receptori cu moleculele CMH duce la recunoașterea Ag și la contactul Tc-celulă țintă.

f. Stimularea antigenică a celulelor T

Un Lf T specific circulant poate reacționa cu o celulă (exemplu - mastocit) care prezintă Ag în asociere cu un histotop din clasa II CMH. Această interacțiune antigen-celulă T induce producerea de Lf. Rezultatul acestei acțiuni este o reacție inflamatorie care corespunde modelului hipersensibilității întârziată (tip IV Gell și Coombs: exemplu - IDR la tuberculină cu infiltrat limfoplastocitar). Prezentarea antigenelor Lf T de către macrofage, în asociere cu histotopii clasei II CMH, se însoțește de secreție de IL-1 de către macrofage. Aceasta stimulează Lf T care recunosc Ag prezentat și permit trecerea din stadiul celular Go în G1. În plus, ele stimulează producerea de IL-2 de către Lf T CD4, factor de creștere pentru Lf T.

G. SISTEMUL LIMFOID

1. Organele limfoide centrale (OLC)

a. Timusul

Cortexul conține majoritatea Lf timice: timocitele corticale proliferază activ și sunt relativ imature. Timocitele medulare, mai mature, proliferază puțin. **Celulele interdigitate** (derivate din măduva osoasă) au rol în procesul de recunoaștere a Ag self-ului din timus (antigenele din clasa a II-a a CMH, bine reprezentate, sunt importante pentru procesul de reglare a interacțiunilor dintre celulele sistemului imunitar și pentru recunoașterea Ag de către Lf Th).

b. Bursa lui Fabricius și echivalentul său la mamifere

Limfocitele B umane se diferențiază inițial în zonele hematopoietice ale ficatului fetal și apoi în măduva osoasă fetală și a adultului. Măduva osoasă a adultului conține numeroase Lf T și plasmocite.

2. Organele limfoide periferice (OLP)

După diferențierea lor în OLC, Lf migrează în OLP. Acestea sunt: splina, ganglionii limfatici, acumulări de țesut limfoid necapsulat asociat mucoaselor tractului digestiv, respirator și uro-genital.

a. Splina

Pulpa roșie este implicată în distrugerea hematiilor îmbătrânite; **pulpa albă corespunde țesutului limfoid**. **Celulele T** sunt localizate în jurul arteriolei. **Celulele B** sunt situate în afara acestei zone, organizate fie în foliculi primari nestimulați, fie în foliculi secundari stimulați, cu centru germinativ. **Celulele germinative** conțin celule dendritice și macrofage, cu funcție fagocitară.

În **zona marginală** care înconjoară aria limfoidă se găsesc macrofage specializate. La fel ca și celulele dendritice foliculare din foliculii primari, aceste macrofage asigură prezentarea antigenului Lf B. Limfocitele pot intra și pleca din aria limfoidă periarterială prin intermediul capilarelor provenite din arteriola centrală, situate în zona marginală. În această zonă există Lf T și B.

b. Ganglionii și sistemul limfatic

Asigură filtrarea Ag din lichidele interstițiale și din limfă.

Ganglionul limfatic prezintă trei regiuni: o **zonă corticală** populată cu Lf B, o **zonă paracorticală** care conține Lf T și o **zonă medulară centrală**. Zona paracorticală este bogată în celule interdigitate care exprimă pe suprafața lor mari cantități de Ag din clasa a II-a a CMH. Cordoanele medulare sunt separate prin sinusuri care conțin majoritatea plasmocitelor ganglionare. Medulara conține și numeroase macrofage distribuite de-a lungul traveelor conjunctive. O dată cu trecerea limfei din limfaticele aferente în cele eferente, Ag sunt fagocitate de macrofage. Zona corticală conține agregate de celule B (foliculii primari și secundari).

Centrii germinativi sau foliculii secundari se formează în ganglionii limfatici stimulați de Ag timodependente. Zona de proliferare activă este înconjurată de o coroană de Lf. Limfocitele B ale acestei zone sunt bogate în IgD de suprafață. Foliculii secundari conțin, în număr egal, celulele dendritice, macrofage, precum și un număr redus de Lf T și celule NK, cu rol în dezvoltarea reacțiilor mediate de către Lf B și în particular, în formarea memoriei, care reprezintă funcția majoră a centrilor germinativi.

c. Țesutul limfoid asociat mucoaselor

Plăcile Payer din ileonul terminal conțin fragmente de foliculi secundari. Epiteliul digestiv care acoperă aceste plăci este specializat pentru transportul Ag în țesutul limfoid și pentru deplasarea IgA secretorii în sens invers. IgA secretorii sunt Ac care traversează mucoasele și care le apără de infecții.

3. Recircularea limfocitelor

În ganglionii, limfocitele sunt distribuite în zona paracorticală. Anumite Lf, mai ales Lf T, ajung în ganglionii prin limfaticele aferente care, alături de venule, constituie calea principală de intrare a Ag. Limfocitele ganglionare se reîntorc în circulație prin limfaticele eferente via canalul toracic, care se varsă în vena subclaviculară stângă. Dacă un antigen

pătrunde într-un ganglion deja sensibilizat la acesta, fluxul limfocitar către ganglioni diminuează în timp de 24 ore. Acestea sunt Lf specifice pentru acest Ag, care sunt reținute preferențial în ganglionii de drenaj ai sursei antigenice.

În fiecare oră 1-2% din totalitatea Lf sunt recirculate. Efectul major al acestui proces este reprezentat de recunoașterea antigenică de către Lf specifice, în cadrul OLP.

H. STRUCTURA ȘI FUNCȚIA ANTICORPILOR

Imunoglobulinele (Ig) sau Ac sunt glicoproteine prezente în serul și lichidele interstițiale ale mamiferelor, fiind produse atunci când sistemul imunitar al gazdei este în contact cu Ag. Se leagă specific de Ag care a indus producerea lor. Ac sunt sintetizați și secretați de Lf B după stimularea antigenică a acestora și transformarea în plasmocite.

I. Clasificarea și funcțiile imunoglobulinelor

Clase de Ig: IgG, IgA, IgM, IgD și IgE.

Structura de bază comună tuturor Ig este reprezentată de două lanțuri polipeptidice ușoare și două lanțuri polipeptidice grele, unite prin punți disulfurice. Clasa și subclasele unei Ig sunt determinate de tipul de lanț greu. Astfel, IgG umane au patru subclase (IgG₁, G₂, G₃ și G₄) și au lanțuri grele numite $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ și $\gamma 4$. Mai sunt cunoscute două subclase de Ig (IgA₁ și IgA₂).

a. Ig G - majoritare în serul uman, reprezentând 70-90% din totalul Ig, au o greutate moleculară de 146kD. IgG₃ au o greutate moleculară mai mare decât celelalte IgG, deoarece lanțul $\gamma 3$ este mai greu. IgG sunt repartizate uniform în compartimentele intra- și extravasculare. IgG reprezintă majoritatea Ac răspunsului secundar. Au o durată de viață de aproximativ 21 zile: IgG₃ persistă cel mult 7 zile în circulație.

(1) IgG₁:

- 66% din IgG totale;
- se fixează strâns pe celulele țintă;
- au capacitate medie de activare a C;
- traversează placentă.

(2) IgG₂:

- 23% din IgG totale;
- sunt slab activatoare de C.

(3) IgG₃:

- 7% din IgG totale;
- sunt intens activatoare de C;
- se fixează strâns pe celule.

(4) IgG₄:

- 4% din IgG totale;
- sunt lipsite de capacitatea de activare a C;
- au activitate reaginică (prin componenta Fc se fixează pe membrana mastocitelor și bazofilelor).

● Câteva din funcțiile IgG sunt:

- rol în apărarea antibacteriană - aglutinare, liza germenilor, neutralizarea endotoxinelor bacteriene, funcția de opsonine;
- eliminarea Ag (IgG și autoanticorpilor tip IgG participă la menținerea stării de toleranță și la eliminarea autoantigenelor alterate);

● Receptorii pentru IgG sunt: Fc γ RI, Fc γ RII și Fc γ RIII și ei sunt implicați în:

- pinocitoza CI;
- fagocitoza particulelor acoperite de Ac IgG;
- citotoxicitatea mediată celular dependentă de Ac (ADCC).

● Exprimarea Fc γ RI este amplificată de IFN γ care se găsește mai ales pe monocite și macrofage.

● Fc γ RII se află pe monocite, macrofage, neutrofile, bazofile, eozinofile, celule endoteliale, Lf B și T.

● Fc γ RIII se găsește sub două forme, ca receptor transmembranar (Fc γ RIII-TM) pe macrofage și pe celulele NK, și ca receptor atașat pe neutrofile.

b. **IgM** - reprezintă aproximativ 10% din Ig totale. Molecula are o structură pentamerică, fiecare lanț greu având o greutate moleculară de aproximativ 65kD, ansamblul ajungând la 970kD. Această proteină cu localizare în compartimentul intravascular este majoritară printre Ac dirijați împotriva agenților infecțioși. Durata de viață este de aproximativ 10 zile. Producția zilnică este de 4mg/kgc.

● **Proprietăți ale IgM:**

- nu traversează placentă;
- activează intens C;
- nu au activitate reaginică;
- se fixează prin Fc de diverse membrane celulare (macrofage, Lf, granulocite);
- nu se cunosc încă funcțiile IgM₁ și IgM₂;
- sunt caracteristice răspunsului imun primar.

c. **IgA** - reprezintă 15-20% din Ig serice. Mai mult de 80% din IgA umane sunt sub formă de monomeri tetrapeptidici. IgA este Ig majoritară din secrețiile seromucoase ca: saliva, secrețiile traheobronșice, colostrul, laptele și secrețiile genito-urinare. IgA secretorie (IgAs) care poate aparține unei subclase sau alta, există în principal sub formă de dimer 11S cu o greutate moleculară de 385kD; este protejată de proteoliză datorită combinației cu o altă proteină, piesa secretorie.

(1) **IgA serice:**

- au o greutate moleculară de 174kD;
- producția zilnică este de 25 mg/kgc;
- durata de viață este de 10-12 zile;
- nu traversează placentă;
- nu activează C pe calea directă;
- 90% sunt IgA₁.

(2) **IgA secretorii:**

- cea mai mare parte sunt IgA₂.

● **Funcțiile IgA:**

- intervin în apărarea antibacteriană la nivelul mucoaselor;
- sunt implicate în menținerea toleranței.

d. **Ig D** - reprezintă 1% din Ig plasmatică. Este prezentă în cantitate mare în membranele majorității Lf B circulante. Are o greutate moleculară de 175kD. Producția zilnică este de 0,4mg/kgc. Durata de viață este de aproximativ 6 zile. Alături de IgM are funcție de receptor pentru Ag la suprafața Lf B, contribuind la activarea acestor celule. Se atașează pe membranele Lf Th la nivelul FcR contribuind la activarea lor, aceste celule eliberând receptorul lor pentru FcIgD, care se poate fixa pe membrana Lf B, pe care le activează.

e. **IgE** - în ser există urme fine de Ig E, fiind prezentă pe membranele bazofilelor și mastocitelor. Joacă un rol în imunitatea antiparazitară. Întotdeauna sunt asociate bolilor cu hipersensibilitate imediată. Nu traversează placentă. Nu activează C. Se fixează prin Fc pe FcR aflați pe bazofilele circulante și mastocitele tisulare. Se mai pot fixa pe FcεR aflat pe macrofage, eozinofile, Lf. Producția lor este strict influențată de Th1 (o inhibă prin IFNγ) și Th 2 (o stimulează prin IL-4) și este controlată prin receptorul lor CD23 aflat pe Lf B.

● **Receptorii:**

FcεRI - are înaltă specificitate și se află doar pe mastocite și bazofile.

FcεRII (CD23) - au joasă afinitate și se află pe Lf B activate, Lf T, eozinofile, trombocite, celule Langerhans, celule dendritice.

Diversitatea structurală a diferitelor clase sugerează că Ig, în afara funcției primordiale de legare a Ag, mai au și alte funcții biologice diferite, în cadrul fiecărei clase.

2. **Structura anticorpilor**

a. **Generalități**

Ig sunt formate din patru lanțuri polipeptidice: două lanțuri ușoare și două lanțuri grele. Lanțurile ușoare (25kD) sunt comune tuturor claselor. Lanțurile grele (50-77kD) variază în

cadrul claselor și subclaselor. Aceste lanțuri sunt legate covalent sau necovalent pentru a forma o structură tetrapeptidică (două lanțuri ușoare identice și două lanțuri grele identice).

IgG, D și E există doar sub formă de monomeri tetrapeptidici; IgA sub formă de monomeri sau polimeri; IgM sub formă de polimeri de cinci unități atașate.

Există două tipuri diferite de lanțuri ușoare, κ și λ . Ele pot fi diferențiate prin antigenicitatea lor (antiserurile pot recunoaște un lanț fără a-l recunoaște pe celălalt). Fiecare tip de lanț ușor se poate combina cu fiecare tip de lanț greu, dar o moleculă de Ig are două lanțuri ușoare de același tip și nu există molecule hibride.

b. Structură

Imunoglobulinele sunt constituite din trei fragmente diferite structural:

- Două fragmente **Fab** (antigen binding) identice, formate din extremitatea aminoterminală a lanțurilor grele (H) și câte un lanț ușor (L), unite prin punți disulfurice. Fab recunoaște și formează legături cu Ag în situsul combinativ antigenic din extremitatea N-terminală a ambelor lanțuri (H și L);

- Un fragment **Fc** (cristalizabil) format din regiunea carboxi-terminală a lanțurilor grele. El poartă specificitatea antigenică a fiecărei clase și subclase de Ig, cât și cea mai mare parte a situsurilor funcționale.

Scindarea cu pepsină a moleculei Ig la capătul carboxi-terminal al lanțurilor grele duce la formarea unui fragment $F(ab')_2$ format din cele două lanțuri L și extremitatea aminoterminală a lanțurilor H. Acest fragment interacționează cu Ag prin fixarea lui la doi determinanți ai acestuia. Extremitatea carboxi-terminală a lanțului L se numește regiunea C_L (constantă), iar cea amino-terminală este regiunea V_L (variabilă).

Molecula de IgG este exemplul tipului de structură de bază a anticorpilor. Lanțul ușor al unei IgG are două punți disulfurice intercatenare, una la nivelul regiunii variabile și una la nivelul regiunii constante. Lanțul greu (γ), de două ori mai lung, are patru punți disulfidice intercatenare. Fiecare punte disulfurică permite formarea unei bucle peptidice alcătuită dintr-o serie de regiuni globulare cu structuri secundare și terțiare foarte asemănătoare. Fiecare buclă peptidică reprezintă partea centrală a unui domeniu format din 110 aminoacizi. Pentru lanțul ușor, aceste domenii sunt numite V_L și C (pentru regiunile variabilă și constantă). Regiunea aminoterminală a lanțului greu se numește V_H , iar regiunea constantă a lanțurilor γ , α și δ este formată din trei regiuni: CH_1 , CH_2 și CH_3 . Lanțurile μ și ϵ au un domeniu suplimentar, CH_4 .

Se folosește un nomenclator pentru descrierea domeniilor diferitelor clase; de exemplu $C_{\gamma 1}$, $C_{\gamma 2}$ și $C_{\gamma 3}$ pentru IgG, $C_{\mu 1}$, $C_{\mu 2}$, $C_{\mu 3}$ și $C_{\mu 4}$ pentru IgM.

3. Bazele genetice ale diversității anticorpilor

Sunt descrise trei tipuri de variabilitate a anticorpilor:

- a. **Variabilitatea izotipică** - genele variantelor izotipice sunt prezente la toți indivizii unei specii animale.

- b. **Variabilitatea allotipică** - reprezintă variația genetică în cadrul unei specii. Allotipurile sunt, cel mai frecvent, variante ale regiunilor constante ale lanțurilor grele.

- c. **Variabilitatea idiotipică** - variațiile din domeniul variabil (în special în regiunile numite hipervariabile) sunt responsabile de existența idiotipurilor. Idiotipul este specific unei singure clone (idiotip privat); totuși, clone diferite pot exprima același idiotip (idiotip public sau recurent).

4. Funcțiile efectoare ale anticorpilor

- Principala funcție a Ac este de **legare a Ag**.

- **Activarea C** este mecanismul efector cel mai important pentru IgG₁ și IgG₃. După legarea Ag, IgM, IgG₁ și IgG₃ pot activa cascada enzimatică a C, în timp ce IgG₂ sunt puțin eficiente, iar IgG₄, IgD și IgE nu pot realiza acest lucru.

La om, toate IgG traversează bariera placentară și conferă nou-născutului o imunitate pasivă.

5. Relații structură - funcție

În prezent nu se cunosc încă toate situsurile efectoare ale imunoglobulinelor.

Principala funcție a Ig, de legare a Ag, este realizată specific de componenta lor **Fab**.

Funcțiile biologice (fixarea și activarea C, citoliza, transferul transplacentar) sunt realizate de **componenta Fc**.

Subunitatea Clq a C interacționează cu domeniul C γ 2 (în cazul IgG); un situs care controlează catabolismul moleculei de Ig se află localizat în același domeniu. După fixarea Ag, IgG $_1$, IgG $_3$ și IgM activează intens C, IgG $_2$ mai slab, iar IgG $_4$, IgD, IgE și IgA nu-l activează. Declanșarea cascadei C este mai eficace dacă IgG leagă Ag bivalente.

Unele Ig se leagă de diverse suprafețe celulare la nivelul receptorilor pentru fragmentul Fc (FcR). Ele se pot lega în absența Ag (Ac citofili) sau în prezența lui (Ac opsoninici). IgE este cea mai intens citofilă. Ac opsoninici sunt: IgG, IgM și o parte IgA.

1. COMPLEXUL MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

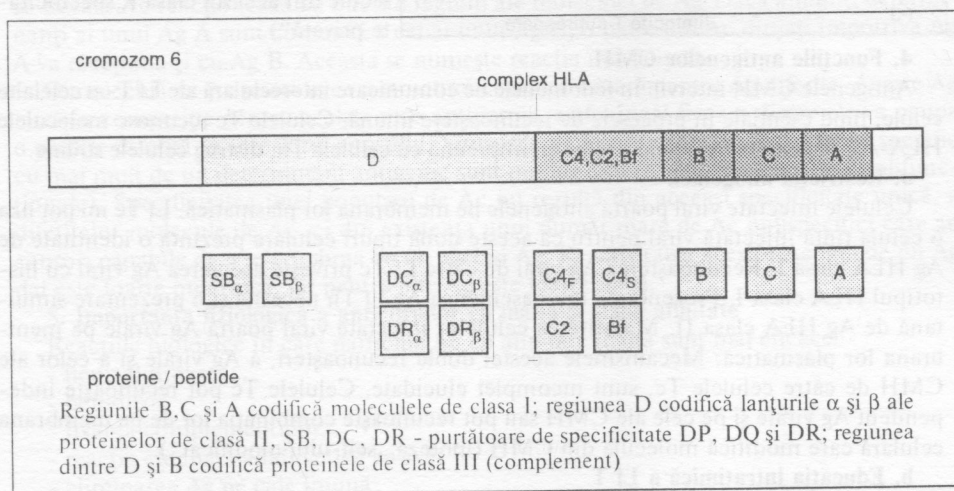
O regiune particulară a genomului joacă un rol extrem de important în procesul de rejet.

• Complexul Major de Histocompatibilitate (CMH)

La om, acesta se numește **HLA (Human Leucocyte Antigen)** și se află pe brațul scurt al cromozomului 6. HLA ocupă 1/300 din genom și conține mai multe gene individuale. CMH mai este implicat, prin proteinele pe care le codifică, în numeroase aspecte ale recunoașterii imune, cum ar fi interacțiunea dintre Lf și celulele prezentatoare de antigen sau în interacțiunea dintre diferitele celule limfoide.

1. Transmiterea genelor CMH

CMH este un sistem multigenic și multialelic (pentru fiecare genă sunt mai multe alele posibile). Exprimarea genelor CMH este codominantă. Sunt exprimate simultan două haplotipuri paterne și maternel. Copiii aceluiași cuplu au 25% șanse să posedă aceleași gene CMH, 25% șanse să nu aibă nici un haplotip comun și 50% șanse să aibă un haplotip comun. Datorită numărului mare de gene al CMH și polimorfismului lor, într-o populație normală există un mare număr de haplotipuri diferite.



2. Antigenele CMH

Deoarece multe proteine codificate de CMH au fost identificate prin analize serologice, ele au fost denumite Ag ale CMH. Majoritatea lor sunt prezente în membrana plasmatică.

Antigenele CMH sunt clasificate în trei categorii:

a. proteine de clasă I - sunt reprezentate de două polipeptide. Cel mai lung este un polipeptid glicozilat (circa 45kD) asociat necovalent cu un peptid neglicozilat (β 2 microglobulina = 12kD, care este codificată de CMH). β 2 microglobulina se găsește în proporții

egale, în stare liberă în ser și în urină, sub forma unui peptid globular care are o structură terțiară similară unui domeniu al regiunii constante a Ig. Ea este asociată necovalent cu al treilea domeniu al lanțurilor grele din această clasă, la nivelul feței externe a membranei plasmatică. Gena pentru $\beta 2$ microglobulină este situată pe un alt cromozom al CMH.

b. proteine de clasa II - sunt reprezentate de două polipeptide asociate necovalent, numite lanțuri α și β . Lanțul cel mai scurt are situsuri alloantigenice și două lanțuri purtătoare de zaharide. Examenul peptidelor α și β izolate, ale Ag HLA-D la indivizii cu haplotipuri diferite, indică faptul că majoritatea variațiilor alotipice se găsește la nivelul lanțurilor β .

c. proteine de clasa III - conțin componente ale complementului codificate de CMH.

● La om, regiunile principale sunt D, B, C și A. **Regiunea A și B** codifică moleculele de suprafață recunoscute de celulele Tc. **Regiunea D** conține genele care codifică proteinele de clasa II implicate în cooperarea celulară (există patru loci DR, DQ, DP și DO).

● Majoritatea celulelor nucleate exprimă Ag regiunilor A, B și C în cantități variabile, în timp ce Ag codificate de regiunea D au o distribuție mai restrânsă. Antigenele acestei regiuni sunt exprimate pe Lf B, macrofage, monocite și pe anumite celule epiteliale. Anumite Ag sunt exprimate și pe celulele Ts.

3. Variații structurale ale antigenelor CMH

Antigenele HLA din clasele I și II sunt definite serologic cu ajutorul alloanticorpilor,

subdomeniu CMH		distribuția tisulară a antigenelor
H-2	HLA	
K, D, L	A, B, C	toate celulele nucleate și plachetale
I-A I-E	D	limfocite B macrofage monocite celule epiteliale celule T activate (bărbați)
I-J		limfocite T supresoare

prin reacții de citotoxicitate pe paneele de Lf totale (Ag HLA clasa I) sau de Lf B (Ag HLA clasa II) în prezența C. Cu ajutorul acestor antiseruri pot fi definiți determinanți antigenici comuni diferitelor molecule din clasa I („specificitate publică”) și determinanți antigenici proprii fiecărei molecule din această clasă („specificitate privată”).

4. Funcțiile antigenelor CMH

Antigenele CMH intervin în fenomenele de comunicare intercelulară ale Lf T cu celelalte celule, fiind esențiale în procesele de recunoaștere imună. Celulele Tc recunosc moleculele HLA-A și B purtate de celule străine și, împreună cu celulele Th, distrug celulele străine.

a. Restricția alogenică

Celulele infectate viral poartă antigenele pe membrana lor plasmatică. Lf Tc nu pot liza o celulă țintă infectată viral pentru că aceste două tipuri celulare prezintă o identitate de Ag HLA clasa I. Recunoașterea Ag viral de către Lf Tc privește asocierea Ag viral cu histotipul HLA clasa I. Prezentarea unui asemenea Ag Lf Th necesită și o prezentare simultană de Ag HLA clasa II. Majoritatea celulelor infectate viral poartă Ag virale pe membrana lor plasmatică. Mecanismele acestei duble recunoașteri, a Ag virale și a celor ale CMH de către celulele Tc, sunt incomplet elucidate. Celulele Tc pot recunoaște independent Ag virale și pe cele ale CMH sau pot recunoaște combinația lor de pe membrana celulară care modifică molecula din CMH (ipoteza „self-ului modificat”).

b. Educația intratimică a Lf T

Limfocitele T „învață” să recunoască self-ul la nivel timic („educație timică”): un Ag străin este întotdeauna recunoscut ca „self modificat”.

CMH este implicat în majoritatea reacțiilor de recunoaștere imună. Moleculele CMH prezintă secvențe omoloage cu alte molecule implicate în recunoașterea imună și care derivă dintr-un sistem molecular comun.

J. REACȚIA ANTIGEN-ANTICORP

Structura în Y a moleculelor de Ig reflectă natura lor bifuncțională; în timp ce domeniul V alcătuiește situsul de legare a Ag, domeniul C permite interacțiunea lor cu celulele.

Domeniile C nu participă la legarea Ag, dar conformația lor și existența regiunii de joncțiune permit combinarea moleculelor de Ac cu determinanți antigenici distincți.

1. Legătura antigen - anticorp

Anumite segmente peptidice ale domeniilor V au structuri primare diversificate. Studiile radiocristalografice au demonstrat că acestea sunt aminoacizi ai regiunilor hipervariabile care se leagă de Ag. Alți aminoacizi ai domeniilor V constituie un „schelet” („framework”) care nu participă la legarea Ag, ci joacă un rol important în „plierea” lanțurilor acestor domenii și în conservarea integrității situsului anticorpilor. Determinantul antigenic și situsul Ac trebuie să posede structuri complementare capabile de a se combina, astfel:

- există grupări atomice adecvate pe moleculele de Ag și Ac;
- forma situsului Ac se poate adapta Ag pentru a putea forma simultan mai multe legături necovalente.

2. Afinitatea anticorpilor

Forța de legare Ag - Ac a fost numită afinitatea anticorpilor.

3. Afinitatea și aviditatea

Anticorpii, cu cele patru lanțuri polipeptidice, au două situsuri combinate pentru Ag, ceea ce le permite să se lege plurivalent. O haptenă nu are decât un singur determinant antigenic. Microorganismele au pe suprafața lor un număr mare de determinanți antigenici, formând Ag multivalente.

Aviditatea reprezintă forța cu care un Ac multivalent se leagă de un Ag multivalent.

Afinitatea reprezintă forța cu care un singur situs anticorp se leagă de un determinant antigenic unic.

4. Specificitatea anticorpilor

Reacțiile Ag - Ac sunt reacții specifice: situsurile de combinare ale Ac dirijați împotriva determinanților unui Ag nu sunt complementare cu cele pentru un alt Ag. Specificitatea unui imunoser rezultat din acțiunea unei populații distincte de Ac constă în aceea că fiecare Ac reacționează cu diferite regiuni ale moleculei de Ag. Dacă anumiți determinanți ai unui Ag A sunt comuni cu cei ai unui Ag B, o parte din Ac dirijați împotriva Ag A va reacționa și cu Ag B. Aceasta se numește reacție încrucișată.

O moleculă de Ac poate avea o structură complementară pentru Ag diferite. Aceste Ag intră în competiție pentru același situs anticorp, astfel încât fiecare dintre ele va ocupa o poziție diferită în interiorul situsului. Situsurile de legare capabile de a se lega specific cu mai mult de un determinant antigenic sunt numite situsuri polispecifice (sau polifuncționale). Specificitatea unei populații de Ac nu rezultă din aceeași specificitate unică, a diferitelor molecule de Ac, ci din existența unui număr mare de Ac polispecifici care au situsuri capabile de a se combina cu un același Ag. Reactivitatea acestor Ac față de un Ag dat este foarte puternică, iar pentru alte Ag este foarte slabă.

5. Importanța fiziologică a anticorpilor cu înaltă și slabă afinitate

Reacțiile biologice în care participă Ac cu afinitate înaltă sunt mai eficace:

- hemaglutinarea;
- hemoliza;
- fixarea complementului;
- reacția cutanată anafilactică pasivă;
- eliminarea Ag pe cale imună;
- leziuni membranare;
- neutralizarea virusurilor;
- protecția antibacteriană;
- inactivarea enzimatică.

Complexele Ag - Ac cu Ac cu înaltă specificitate persistă în sângele circulant și se depozitează pe membrana bazală a glomerulului (MBG) renal ducând la alterarea progresivă a funcției renale. Complexele imune (CI) cu afinitate slabă sunt eliminate rapid și trec prin circulația din mezigiu fără modificări notabile asupra funcției renale.

(100-200kD), cu excepția factorului D. Mai fac parte din această cale două proteine inhibitorii (β_1 H și C3 INH) cu rol principal în clivarea C3.

Calea alternă oferă o imunitate „înnăscută” nespecifică, în timp ce calea clasică conferă o imunitate „adaptativă” specifică, cu „memorie”.

Prima etapă care conduce la fixarea C3 în secvența clasică este formarea complexului Ag - Ac (IgG sau Ig M). În calea alternă, fixarea C3 nu necesită prezența Ac, ea fiind inițiată de către glucidele din membrana celulară a microorganismelor. Calea alternă poate furniza un mecanism de activare a C3 ori de câte ori cantitatea de Ac specifici disponibilă este insuficientă (de exemplu după o primoinfecție).

2. Calea clasică de activare a complementului

Secvențele evenimentelor care compun această cale sunt reprezentate de etapele de recunoaștere, activare enzimatică și atac membranar, care conduc la distrugerea celulelor. Unitatea de recunoaștere a sistemului C este complexul C1.

a. Fixarea C1 pe imunoglobuline

Complexul proteic C1 este format din trei subunități - Clq,Clr și Cls - unite prin punți de Ca^{++} . Fixarea sa de Ig se face prin subcomponenta Clq. Celelalte două subcomponente, Clr și Cls nu se leagă de Ig, dar sunt implicate în activarea ulterioară a căii clasice.

Singurele subclase de Ig care pot fixa C1 sunt IgG₁, IgG₃ și IgM; pentru IgM, o singură moleculă este capabilă de a fixa C1, în timp ce pentru IgG sunt necesare două molecule pentru această fixare.

Molecula de Clq are mai mulți receptori pentru Ig. Siturile de activare ale C1q sunt situate la nivelul CH₂ al IgG și CH₄ al IgM. Activarea Clq constă într-o modificare conformațională în regiunea ei globuloasă, care este transmisă componentei Clr. Clr și Cls atașat de Clq sunt activați secvențial. Clr și Cls au activitate enzimatică specifică, dar diferită. Cls este substratul pentru Clr. Cls activează C4 și C2.

b. Fixarea și activarea C4 și C2 de către complexul Clqs

Cls detașează un peptid C4a din extremitatea N-terminală a lanțului a al C4, rămânând un fragment mare numit C4b. Această reacție are loc în plasmă la nivelul situsului catalitic al Cls. Ea este eficace, dar legarea moleculelor C4 de membrane este slabă (mai puțin de 10%). C4b se leagă foarte aproape de situsul său de activare fie pe complexul Clqs, fie la nivelul membranei eritrocitelor adiacente. Moleculele de C4 nefixate se inactivează în majoritate prin pierderea situsului lor activ.

C3 este slab proteolitic pentru C2 intact liber, dar foarte activ asupra C2 în complex cu C4b în prezența ionilor de Mg^{++} . Reacția are loc numai în cazul în care complexul C4bC2 se formează lângă Cls. Se eliberează un mic fragment C2a și un fragment mai mare C2b, care se unește cu C4b pentru a forma enzima C4bC2b al cărui situs catalitic se găsește probabil pe peptidul C2b. Fixarea și activarea C2 este ineficace. Enzima C4bC2b este instabilă și se inactivează datorită eliberării și inactivării C2b, cu un T_{1/2} de 5 min. la 37° C.

În acțiunea Cls asupra C4 și C2 și pentru stabilizarea complexului C4b2b intervin doi factori principali. Primul este inhibitorul de C1 esterază sau α_2 -neuraminoglicoproteina care se leagă stoichiometric de Cls sau Clr. Această reacție temperează efectul excesiv al C1 liber asupra C4 și C2 în faza lichidă. C4b legat de membrană este sensibil la acțiunea inactivatorului C3b, care distruge situsul acceptor pentru C2.

c. Acțiunea complexului C4b2b asupra C3 pentru formarea C4b2b3b

Complexul C4b2b, numit și „convertaza căii clasice” detașează un peptid, C3-anafilotoxina, din extremitatea N-terminală a peptidului C3, relevând un sediu de legare pe fragmentul mai mare C3b. Moleculele de C3b sunt activate și fixate în apropierea complexului C4b2b. O moleculă de C3b se combină cu C4b2b pentru a forma complexul proteolitic al secvenței complementare.

d. Acțiunea C3b asupra C5

C3b clivează un peptid de 15kD, C5a, din lanțul a al C5 pentru amorsarea fixării C5b și pentru formarea complexului de atac membranar. C4b2b3b formează un strat

macromolecular opsonizant pe hematii sau pe alte particule țintă, favorizând aderența imună prin receptorii C3b situați pe celulele fagocitare.

e. Aderența imună prin C3b (sau C4b)

Formarea unei pelicule de C3b pe particulele țintă reprezintă funcția biologică principală a C. Receptorii pentru C3b sunt prezenți pe neutrofile, eozinofile, monocite și macrofage.

Orice particulă acoperită de C3b aderă puternic de celulele fagocitare. C3b singur nu este capabil să inducă fagocitoza numeroaselor bacterii cu virulență slabă, în special a acelorale căror endotoxine sunt lipsite de lanțurile laterale polizaharidice somatice (așa-numitele forme rugoase). Macrofagele activate, a căror densitate de receptori de suprafață pentru C3b este mult mai mare decât a monocitelor, au o activitate de aderență imună și de fagocitoză foarte mare. Ele pot ingera celulele învelite doar cu C3b.

Rolul C3b se extinde și asupra altor reacții celulare efectoare: acoperirea cu C3b a celulelor țintă învelite de IgG crește activitatea celulelor citotoxice. Efectele acoperirii cu C3b sunt rezumate astfel:

- facilitează aderența bacteriilor, a virusurilor și a neutrofilelor pe monocite și macrofage;
- facilitează ingestia anumitor bacterii de către neutrofile și monocite;
- facilitează ingestia de către macrofagele activate;
- cresc fagocitoza indusă de IgG și citotoxicitatea celulară IgG dependentă.

Pentru majoritatea celulelor efectoare care sunt lipsite de receptori pentru IgM, fixarea C3b (pe particulele țintă) este un element opsonizant critic al fazei precoce a răspunsului imun primar.

Atunci când apar IgG cu aviditate înaltă, efectele opsonizante ale C3b sunt de importanță mare, astfel că legăturile multivalente ale IgG cu receptorii Fc pot induce fagocitoza. Învelirea cu C4b are efecte similare celor cu C3b, dar mai puțin intense.

f. Formarea anafilatoxinelor

Clivarea extremităților N-terminale ale lanțurilor a ale C3 și C5 produce C3a și C5a. Clivarea C3 se produce prin C3 convertaza din calea clasică (C4b2b) sau din cea alternă (C3b-B). C5a este detașat din C5 cu ajutorul convertazei din calea clasică (C4b2b3b) sau din cea alternă (C3b-Bb-3b).

g. Efectele biologice ale C3a

C3a administrat intravenos sau intradermic induce contracția celulelor endoteliale ale venulelor postcapilare. Efectul pe piele, cu eritem și edem, apare cvasiimediat, pentru cantități foarte mici. Alte efecte vasculare sunt indirecte, fiind produse de eliberarea de histamină din mastocite. C3a este inactivat imediat după formarea sa în ser și în lichidele organismului de către carboxipeptidaza B.

h. Efectele biologice ale C5a

C5a este de 10-20 ori mai activ decât C3a, dar eficacitatea sa este mai redusă pentru că moleculele de C5a sunt formate în număr mai mic în cadrul cascadei C. C5a are o activitate biologică mult mai amplă decât C3a:

- acționează ca un factor major de chemotactism al neutrofilelor, antrenând marginația lor în vase și neutropenie;
- activează neutrofilele în declanșarea producției bactericide de apă oxigenată, crește activitatea procoagulantă și captarea glucozei;
- intervine în producerea de leucotriene de către neutrofile, în particular B4, care prelungeste faza de permeabilitate capilară indusă de C5a;
- crește permeabilitatea vasculară;
- antrenează degranularea mastocitară atunci când este fixat pe o suprafață solidă;
- produce contracția musculaturii netede.

i. Formarea complexului de atac membranar C5-C9 (CAM)

Fixarea C5b pe membranele biologice este însoțită de adăugarea secvențială a altor patru proteine: C6, C7, C8 și C9. Acestea formează CAM. Complexul C5-C6 este hidrofil, dar adăugarea lui C7 expune grupele apolare care au proprietăți de detergenți și de legare a fosfolipidelor. Odată legat de membrană, C567 este stabil și poate reacționa cu C8 și C9. C5-8 polimerizează C9 pentru a forma un „tub” care traversează membrana, numit

CAM. Intrarea masivă de Na^+ și apă datorită presiunii osmotice internă crescute, antrenează liza celulară. Formarea de miceli poate provoca o dezintegrare progresivă a membranelor învelișului viral.

3. Calea alternă de activare a complementului

Componentele căii alterne, prin activarea C3, produc reacții imunologice diverse, cele mai importante fiind fagocitoza și inflamația. Enzimele activate se assemblează pe membrana țintă (în mod normal fără intervenția Ac) și se detașează un fragment C3b, aceasta reprezentând etapa inițială a secvenței de atac membranar.

Elementul cheie care controlează calea alternă este un mecanism care împiedică asocierea C3b și factorul B, blocând astfel formarea C3b-Bb convertază care clivează C3 din bucla de amplificare. Acest fapt este realizat de factorul H (β H) care intră în competiție cu B la nivelul situsului său de legare pe C3b.

Factorii B și H ocupă un situs comun pe C3b, iar natura suprafeței pe care este fixat C3b comandă factorul care se leagă preferențial de C3b. Anumite suprafețe (polizaharidele) numite „suprafețe activatoare” favorizează captarea factorului B pe lanțul C3b cu deplasarea corespunzătoare a factorului H. În hemoglobinuria paroxistică nocturnă hematiile pacientului se comportă ca o suprafață activatoare, antrenând fixarea C prin calea alternă și liza prin componentele terminale ale acestuia. Deoarece factorul H este exclus, C3b se combină cu factorul B pentru a forma complexul C3b-B susceptibil de clivaj enzimatic prin factorul D. Acesta detașează un mic fragment Ba (33kD) formându-se astfel C3b-Bb, care este o convertază a C3 ce fixează C3b pe suprafețele activatoare, expunând situsurile suplimentare de legare a factorului B. Un alt punct de control al buclei de amplificare depinde de stabilitatea convertazei C3b-Bb, care se inactivează, de obicei, prin pierderea Bb și are un T $1/2$ de circa 5 minute. În cazul în care de C3b-Bb se leagă properdina (P), formând C3b-BbP, T $1/2$ este prelungit la 30 minute, potențând astfel acțiunea convertazei alterne a C3. De aceea calea alternă a fost denumită inițial sistem properdinic.

Factorul H se fixează pe C3b format în fază lichidă sau pe C3b fixat pe o suprafață neactivatoare. Această legătură modifică lanțul α al C3b într-o manieră care îi permite clivarea de către inactivatorul C3b, enzimă numită factorul I. Lanțul α este clivat în două porțiuni cu pierderea unui fragment de 3 kD. În acest stadiu, C3b și-a pierdut activitatea sa de aderență imunitară și hemolitică. Acțiunea ulterioară a unei enzime plasmactice analoage tripsinei duce la ruperea lanțului α și lăsarea unui fragment C3d pe celulă. Fragmentul principal - C3c, inactiv este eliminat de către sistemul reticulo-histiocitar.

4. Factorul din venin de cobra (FVC) și factorul nefritic (C3 NeF)

Complexul C3b-Bb poate fi stabilizat „nefiziologic” prin mai multe mecanisme.

- **Veninul de cobra** conține, pe lângă numeroase toxine și enzime, C3b rezistent la acțiunea factorilor umani H și I. Complexul C3b(cobra)-Bb(uman) creat in vitro este o enzimă foarte stabilă. Convertaza stabilă antrenează o conversie masivă de C3 în C3b, declanșând bucla de amplificare până la epuizare și inducând, prin formarea de C5-conver-tază alternă, consumarea C5-9. Aceasta rămâne modalitatea cea mai eficientă pentru a induce in vitro o depleție de C.

- Un efect asemănător este obținut prin **factorul nefritic (NeF)**, anticorp neuzual din subclasa IgG3, dirijat împotriva complexului enzimatic C3b-Bb. El stabilizează complexul, împiedicând deplasarea factorului B de către factorul H. Consecințele clinice ale acestei stabilizării sunt reprezentate de o hipocomplementemie importantă a C3, fără infecție. Factorii nefritici din tipul clasic sunt găsiți în plasma pacienților cu glomerulonefrită membrano-proliferativă tipul II.

5. Efectul depleției C3-C9 asupra răspunsului imun specific

Depleția de C3-C9 poate interfera cu răspunsul IgG (dar nu și IgM) față de Ag timo-dependente. În cursul fazei IgM a răspunsului imun primar, localizarea Ag pe celulele dendritice din centrul germinativ este blocată de decompensarea prealabilă prin FVC și depinde de fixarea C3-C9. Deficitul de localizare a Ag poate antrena dezvoltarea unei memorii celulare B pentru Ag timodependente și răspunsul IgG tardiv.

6. Receptorii complementului (CR)

● **CR1 (CD35)** - se află pe eritrocite, Lf T și B, PMN, celule dendritice foliculare, podocite glomerulare. Este implicat în controlul amplificării C3-convertazei și leagă specific fragmentele C3b și C4b. Principalele funcții mediate sunt:

- inhibarea activării C prin stimularea disocierii C3-convertazei sau, sub formă de cofactor al factorului I, în inactivarea C3b;
- neutrofilele, monocitele și macrofagele au pe suprafața lor C3b, CR1 favorizând astfel endocitarea Ag de către aceste celule;
- participă la recunoașterea, fixarea, transportul transmembranar și procesarea CI de către celulele fagocitare mononucleare fixe;
- participă (împreună cu CR2) la activarea Lf B.

● **CR2 (CD21)** - se află exprimat pe Lf T și B, timocite, celule dendritice foliculare, celule epiteliale din cervix și nazofaringe etc. Este un cofactor al activării Lf B și, în condiții patologice, receptor celular pentru virusul Epstein-Barr.

● **CR3** - receptor de adeziune intercelulară cu un situs receptor pentru fixarea LPZ din peretele bacterian și pentru zimogen. Se află pe macrofage, monocite, neutrofile, celule NK, celule dendritice foliculare și celulele sistemului ADCC, favorizând fagocitarea particulelor opsonizate.

● **CR4 (CD11a)** - aparține receptorilor de adeziune intercelulară. Este exprimat pe monocite, macrofage, neutrofile, Lf NK și celulele sistemului ADCC.

● **CR5** - este exprimat pe neutrofile și trombocite. Rolul său nu este cunoscut.

7. Deficitele congenitale de complement și consecințele lor

Aceste deficite au un mod de transmitere autosomal recesiv; proteinele C lipsesc datorită absenței genei structural funcționale.

De remarcat:

a. asocierea strânsă dintre deficitele de C și bolile prin CI de tip lupic poate fi datorată unei eliminări mai reduse a CI în absența C.

b. un număr important de bolnavi (și de familii) au deficit de C2. Gena responsabilă are un pronunțat dezechilibru de legare cu haplotip HLA A10, BW 18, Bf8, DN2.

c. absența totală (în deficitul homozigot de C3) sau virtuală (în deficitul de C3b INA) de C3 se asociază cu infecții severe, frecvent septicemii cu pneumococ sau meningococ, meningite și peritonite.

d. frecvența crescută a infecțiilor diseminate cu meningococ sau gonococ în cursul deficitelor de C5, C6, C7 și C8. Liza Neisseriilor de către C pare un mecanism capital în controlul diseminării acestor germeni la distanță de sediile lor din nazofaringe, uretră și vagin.

8. Complementul și complexul major de histocompatibilitate

Studii efectuate asupra frecvenței de recombinare între markerii C și cei ai HLA și cele referitoare la dezechilibrul de legare între alelele C și cele ale HLA (de exemplu factorul B și HLA-B) au oferit date despre localizarea genelor structurale pentru fiecare component al C. Nu s-a demonstrat încă nici o recombinare între C2, factorul B, C4 și HLA B. Este foarte probabil ca grupele de gene pentru aceste proteine ale C să fie situate foarte aproape de locusul HLA-B. Componentele C3, C5, C6, C7 și C8 nu sunt legate de HLA.

9. Funcțiile complementului

a. Efecte proinflamatorii:

- administrarea intradermică a anafilatoxinelor C3a și C5a duce la apariția unui eritem local, iar administrarea sistemică induce bronhospasm și colaps (prin eliberare de histamină din bazofilele și mastocitele activate de C3a și C5a);

- C3a și C5a au efect chemotactic asupra neutrofilelor.

b. **Opsonizarea** - C3b se fixează pe membranele celulare non-self, se leagă de CR1 de pe celulele fagocitare și fixează Ag la acest nivel, favorizând endocitoza lor.

c. Acțiuni antivirale

- are un rol secundar în apărarea antivirală (rolul major aparținând Lf T) prin fixarea C1, C3b și C4b pe suprafața virusilor, fapt ce contribuie la facilitarea acțiunii Ac neutralizanți și ulterior, la neutralizarea virală;

- unele componente sau receptori lor pot funcționa ca vectori prin care virușii intră în celulă (exemplu - fixarea virusului Epstein-Barr pe CR2).

d. Citoliza

- C lizează orice membrană celulară activatoare, dar el poate liza și celulele netransformate antigenic care nu au capacitatea de a se opune fixării și activării lui;
- citoliza mediată de C este urmată de leziuni tisulare determinate de depunerea CIC, de rejetul grefei și intervine în unele reacții de apărare antitumorală.

e. Eliminarea CI- după activarea C se fixează C3b în cantitate mare pe CI, ceea ce duce la mărirea și precipitarea lor.

f. Modularea răspunsului imun

- C3b stimulează Lf B și macrofagele, iar C5a stimulează sinteza IL-1;
- C3a în doze mari conduce la imunodepresie nespecifică prin inactivarea Lf Th sau prin activarea Lf Ts.

g. Relația cu sistemul coagulării

- C3b și C6 contribuie la activarea plachetară;
- plasmă activează CIs și C3;
- CI-INH inhibă factorul Hageman și plasmă.

L. RĂSPUNSUL IMUN

Caracteristici:

1. Este xenofob (anti-nonsell) - discriminează self-ul de nonsell. Self-ul este definit de moleculele de HLA de clasa I pe care Lf T sunt educate să le recunoască. Aceste molecule exprimate pe toate celulele nucleate permit Lf să recunoască celulele proprii și să le deosebească de structurile împotriva cărora trebuie să reacționeze.

Acestea sunt:

- agenți exogeni care nu au Ag HLA;
- molecule HLA nonsell care sunt exprimate pe celule străine (ca în cazul grefelor);
- molecule HLA proprii modificate (self alterat), exprimate pe celule proprii infestate cu virusuri sau transformate malign.

2. Este specific - se declanșează numai dacă o substanță străină se unește cu receptorii pentru Ag, exprimați de Lf și dacă există o concordanță structurală între Ag și situsul combinativ al receptorului. Imunitatea obținută împotriva unui agent străin se exercită numai împotriva acestuia.

3. Este memorizat - dacă organismul a fost imunizat față de un Ag, reîntâlnirea cu acesta va declanșa un răspuns imun mai precoce și mai intens (răspuns secundar).

4. Etapele unui răspuns imun sunt:

- întâlnirea cu Ag;
- activarea Lf specifice;
- eliminarea Ag;
- supresia răspunsului.

a. Întâlnirea cu antigenul

Ag sunt interceptate de mecanismele de apărare nespecifică, sunt captate de celulele sistemului monocito-macrofag și dirijate către ganglionii regionali sau către alte structuri ale OLP. Antigenele care intră accidental direct în sânge sau cele care depășesc bariera limfatică și ajung în sânge interacționează cu Ac preexistenți (rezultați în urma unui răspuns anterior față de acest Ag) și sunt transportate în splină. OLP sunt sediile în care se declanșează răspunsul imun. Aici, Ag sunt reținute de către macrofage, celulele dendritice și celulele interdigitate și persistă un timp suficient de lung (zile sau luni) pentru a putea fi înglobate, prelucrate și reexpușe pe suprafața acestor celule (condiția necesară pentru a putea fi prezentate limfocitelor) în asociere cu proteinele CMH din ambele clase. În anumite condiții și macrofagele pot fi celulele purtătoare de antigen (având pe suprafață și molecule CMH de clasa II).

b. Recunoașterea antigenului

Această etapă este condiționată de particularitățile funcționale ale receptorilor specifici ai Lf pentru Ag:

- receptorul Lf B pentru Ag (mlg) poate recunoaște Ag ca atare;
- receptorul Lf T pentru Ag recunoaște Ag numai în combinație cu proteinele CMH. Celulele CD4⁺ recunosc Ag asociat cu proteinele de clasa II CMH, iar celulele CD8⁺ recunosc Ag asociat cu proteinele CMH clasa I.

c. Activarea limfocitară

Activarea limfocitară implică suma efectelor rezultate din stimularea receptorilor de recunoaștere Ag, a căilor de activare metabolică și a receptorilor de aderare celulară.

(1) Activarea limfocitelor T

Lf T este activat prin ocuparea TCR de către ligandul său (un complex format din Ag și CMH). Împreună cu formarea Ag-CMH/TCR-CD3, între celulele aflate în contact (frecvent CPag și Th) se realizează și cuplarea LFP1-ICAM-1/2 precum și CD2-LFA3. Acestea acționează sinergic cu Ag-CMH/TCR-CD3 și contribuie la întărirea adeziunii celulare, favorizează recunoașterea Ag și facilitează activarea metabolică a celulei.

Activarea Lf Th prin TCR-CD3 sau CD2 este favorizată și de stimularea CD44. Secundar activării se produce stimularea proliferării celulare care induce formarea de clone celulare cu reactivitate Ag-specifică și induce sinteza de limfokine și eliberarea de mediatori citotoxici din degranularea Lf Tc și a celulelor NK.

● Activarea limfocitelor T helper (CD4⁺)

Limfocitul Th primește două semnale de activare de la macrofagele care îi prezintă Ag, pe care le asimilează cu ajutorul unor molecule receptoare. Receptorul CD28 are un rol esențial în stimularea funcțiilor efectorii ale Lf T. Una dintre cele mai importante funcții este sinteza de limfokine și citokine.

Dintre tipurile de Lf Th, receptorul CD28 este exprimat predominant pe celulele Th 1 care secretă, în urma stimulării acestuia, IL-2, IFN- γ , TNF α și limfotoxină.

Consecințele activării Lf Th:

- proliferarea clonală a Lf Th (cu producerea de celule-fiice activate care secretă diverse limfokine cu efecte stimulatorie) și diferențierea unor subseturi de celule CD4⁺, capabile de a induce rapid capacitatea T citotoxică de a răspunde la Ag (Lf T inductoare);
- proliferarea și activarea Lf Tc;
- activarea macrofagelor prin IL-2;
- aducerea de noi macrofage în focarul de recunoaștere a Ag și activarea lor prin MIF (factorul de inhibiție a migrării macrofagelor), MCF (factorul chemotactic pentru stimularea macrofagelor), MAF (factorul de activare a macrofagelor);
- stimularea Lf B specifice prin interrelația celulară directă T-B și IL-2;
- amplificarea activării, a proliferării și a transformării Lf B în plasmocite secretoare prin intermediul: IL-2, factorului de stimulare, factorului de proliferare și factorului de diferențiere;
- inducerea maturării și activării Lf Ts și activarea celulelor NK prin IFN.

● Activarea limfocitelor T citotoxice

Semnalul specific este eliberat de Ag expus împreună cu molecula CMH de clasa I pe o suprafață celulară prezentatoare și este recepționat de celulele Tc prin receptorul CD28. Stimularea CD28 crește eliberarea de IL-2 (Th 1), crește expresia genelor care codifică sinteza TNF α , a limfotoxinei și a perforinei. Activarea mediată pe această cale este specifică. Țintele Lf Tc sunt celule infectate cu virus sau cu celule străine, care sunt distruse printr-un efect citotoxic direct.

Spre deosebire de citoliza mediată de celulele K și NK, citoliza produsă de Lf Tc este foarte specifică, grație dublei recunoașteri a țintelor. Din acest motiv Lf Tc nu recunosc celule care exprimă numai Ag specifice în absența moleculelor CMH (exemplu: hematii-le sau bacteriile). Deficiența formării (sau a exprimării) Ag CMH („sindromul Lf dezgo-lite“) se traduce clinic printr-o imunodeficiență gravă, cu infecții severe și repetate.

● Activarea limfocitelor T supresoare

Se produce cronologic, ca un eveniment tardiv al lanțului activărilor B și T. Au fost descrise două tipuri de celule Ts: Ts specifice pentru Ag, care reacționează numai cu Ag

corespunzător, suprimând răspunsul imun exclusiv față de acesta și Ts nespecifice pentru Ag, care supresează răspunsul imun în general și care ar avea specificitate pentru receptori Lf T și B (deci și pentru idiotipurile acestora). Maturarea lor este stimulată de Lf CD4-inductoare, iar activarea lor este dependentă de prezența celulelor Th. În dinamica răspunsului normal celulele Th stimulate de Ag ar emite mai întâi semnalele de diferențiere pentru Lf B și mult mai târziu pe cele de producere a celulelor Ts. Când acestea ajung într-un număr suficient de mare induc o inhibiție retroactivă a celulelor auxiliare care le-au stimulat, realizându-se un „circuit imunologic de reglare“.

(2) Activarea limfocitelor B

Atașarea antigenului pe Ig nu este capabilă să provoace activarea specifică a Lf B decât dacă Ag este timoindependent (molecule mari, polimerice, cu multipli determinanți identici dispuși în serie).

În majoritatea cazurilor activarea Lf B este timodependentă. Ag suferă o degradare limitată urmată de reexpunerea epitopilor (împreună cu moleculele CMH clasa II) pe macrofage și pe Lf B preselectate. Captarea Ag de către macrofage este nespecifică. Antigenul este captat și prelucrat numai de Lf B care exprimă molecule de mIg specific pentru Ag în cauză. Complexele de Ag+CMH clasa II exprimate pe suprafața macrofagelor și a Lf B se leagă pe cuplurile de molecule partenere pe care Lf Th le exprimă pe membrană. Se realizează un model de cooperare între trei celule: macrofage - Lf Th și Lf Th-bazofile. În cooperarea macrofage - Lf Th recunoașterea CMH II de către CD4 permite transmiterea semnalului antigenic de la macrofage la Lf Th prin intermediul TCR. În cooperarea Lf Th-B interrelațiile simultane CD4 + CMH II și TCR + Ag fixează cele două celule și eliberează un semnal helper care activează Lf B.

Activarea Lf B se soldează cu transformarea acestora în plasmocite care vor secreta Ac cu aceeași specificitate ca aceea a mIg. Această similitudine asigură reactivitatea Ac cu Ag.

Funcția principală a Ac este legarea sa pe Ag. Anticorpii fixați pe Ag contribuie la eliminarea acestora prin intermediul așa-numitei funcții efectoare a Ac: atașarea componentei C1q a C, urmată de activarea cascadei prin calea clasică și aderarea lor la celule care posedă receptori pentru segmentul Fc (macrofage și celule K). Imunoaderența la macrofage este urmată de fagocitarea și digestia complexelor Ag - Ac. Atașarea complexelor formate din celule țintă și Ac la receptorii Fc exprimați pe celulele K produce un efect citotoxic exercitat de acestea din urmă asupra celulei - țintă (ADCC).

5. Implicarea citokinelor și interleukinelor în răspunsul imun

Recunoașterea complexului Ag-CMH II nu este suficientă pentru activarea optimă a celulelor T, pentru aceasta fiind nevoie de prezența unor factori costimulatori, dintre care cei mai importanți sunt citokinele și interleukinele.

a. Interleukina 1 (IL-1)

- Este sintetizată în principal de **macrofagele activate** (stimulate antigenic), dar și de Lf B și celulele NK stimulate de LPZ și de Lf T CD4+.

- Există sub două forme: IL-1 α și IL-1 β ; prima este cea mai implicată în costimulare. Ea poate fi factor exprimat pe membrana macrofagului (mIL-1) sau factor solubil:

- mIL-1 α stimulează proliferarea LfTh care au recunoscut complexul Ag-CMH II;

- IL-1 α solubil stimulează proliferarea Lf B care au prezentat Ag Lf Th 2.

- Antigenele induc sinteza IL-1 de către macrofage:

- unele Ag stimulează direct expresia mIL-1 (microorganisme);

- alte Ag (proteine solubile) necesită, pentru exprimarea mIL-1, un contact macrofag-LfTh.

În ambele situații, după recunoașterea Ag și stimularea de către mIL-1 a macrofagelor, Lf Th proliferază formând o clonă celulară Th care amplifică răspunsul imun.

Și Lf ThCD4+ sintetizează IL-1, contribuind astfel, la formarea unor clone de Lf B Ag-specifice.

- Principalele legături între Lf B și Lf Th sunt TCR-CMH II, CD2-LFA și CD28-B7/BB1. Molecula B7/BB1 este bine reprezentată pe Lf B și este receptorul specific

pentru CD28, care este cel mai implicat în stimularea secreției de IL de către Lf Th. În cuplul Lf B-Lf Th, inițial Lf B are funcție de celulă prezentatoare de antigen și stimulează Lf Th să secrete IL (IL-1 α) pentru ca ulterior să fie stimulat de Lf Th și să ajungă să se diferențieze în celule prezentatoare de antigen.

b. Interleukina 2 (IL-2)

- Polipeptid cu rol esențial în diferențierea timocitelor și expansiunea Lf T periferice, participând și la activarea Lf B, a celulelor NK și a macrofagelor.

- Sintetizată de Lf T mature, Lf Th nediferențiate (Tho) și de Lf Th 1. Pentru sinteză sunt necesare două condiții:

- stimularea antigenică a celulelor Th (prezentarea epitopului selecționat în combinație cu CMH II activează Lf Th pe calea TCR-CD3);
- co-stimularea acestora prin căile secundare (activarea receptorilor Lf Th - CD2, LFA1 și CD28 și a receptorilor pentru citokine).

- IL-2 acționează prin efect autocrin (asupra celulei producătoare) sau paracrin (asupra celulelor vecine).

- **Receptorul IL-2 (IL-2R)** este format din lanțuri α și lanțuri β sub formă de heterodimeri. În stare de repaus, Lf T exprimă membranal numai lanțuri α , iar cele activate exprimă ambele lanțuri, dar cele β sunt în exces (lanțurile β sunt implicate în transducția semnalului generat de legarea IL-2).

c. Interleukina 4 (IL-4)

Denumită și BCGFI (B cell growth factor 1) sau BSF (B cell stimulatory factor 1); sintetizată de Lf Th 2, mastocite și celule stromale ale măduvei osoase, are rol în proliferarea și diferențierea Lf B și a precursorilor hematopoietici.

(1) Efecte asupra Lf B:

- induce maturarea celulelor pro-B în celule pre-B (induce sinteza lanțurilor μ intracitoplasmatic);
- induce transformarea celulelor pre-B în celule B imature (induce exprimarea IgM de suprafață);
- amplifică exprimarea CD23 pe suprafața Lf B mature (receptorul cu joasă afinitate - pentru IgE);
- crește exprimarea CMH II favorizând funcția de celulă prezentatoare a Lf B;
- modifică izotipul de Ig secretate de Lf B după stimularea cu LPZ (induce sinteza IgG₁ și IgE care este inhibată de IFN α și γ);
- inhibă sinteza IgM, IgA și a altor izotipuri de IgG.

(2) Efecte asupra Lf T:

- intervine în maturarea timocitelor (favorizează evoluția către fenotipul CD4 CD8- sau CD4-CD8+);
- favorizează exprimarea CD8 al TCD4+;
- blochează proliferarea Lf T indusă de IL-2.

(3) Alte efecte:

- intervine în activarea monocitelor-macrofagelor;
- favorizează exprimarea CMH II și a CD23;
- inhibă exprimarea pe aceste celule a receptorilor R γ R (pentru IgG), deprimând funcția citotoxică a macrofagelor Ac-dependentă;
- inhibă sinteza IL-1, IL-6 și TNF α și a superoxidului din monocite-macrofage, dar nu le afectează funcția fagocitară;
- amplifică exprimarea CD23 pe eozinofile;
- scade exprimarea Fc γ R pe eozinofile.

- **Receptorii IL-4 (IL-4R)** au înaltă afinitate și sunt formați din trei segmente: extracelular, transmembranar și intracitoplasmatic.

d. Interleukina 5 (IL-5)

Glicoproteina sintetizată de Lf Th 2; acționează asupra Lf B și T și a eozinofilelor.

(1) Efecte asupra Lf B:

- influențează evoluția celulelor B către celule B CD5+ (o subpopulație care secretă Ac polispecifici de joasă afinitate);
- favorizează secreția IgA și IgM.

(2) Efecte asupra Lf T:

- IL-5 are efect sinergic cu IL-2, fapt care explică acțiunea asocierii IL-5/IL-2 asupra maturării timocitelor cu amplificarea producerii de Lf Tc.

(3) Efecte asupra eozinofilelor:

- stimulează producerea de eozinofile;
- are efect chemotactic pentru eozinofile;
- stimulează activitatea citotoxică a eozinofilelor dependentă de Ac;
- crește producția de radicali liberi de oxigen.

e. Interleukina 6 (IL-6)

- Se mai numea IFN- β 2 sau BSF 2 (B cell stimulatory factor 2).
- Este o glicoproteină sintetizată de Lf Th 2 în principal și mai puțin de macrofage și fibroblaști; acționează asupra Lf B și a timocitelor.

(1) Efecte:

- induce diferențierea Lf B;
- stimulează sinteza IL-2 și exprimarea IL-2R;
- stimulează proliferarea și diferențierea Lf T;
- stimulează sinteza și secreția hepatocitară de proteine de fază acută - importantă în imunitatea nespecifică.

(2) Receptorul IL-6 (IL-6R) aparține receptorilor citokinici. Este exprimat pe membranele celulelor limfoide și pe o mare gamă de celule nelimfocitare, ceea ce explică multitudinea efectelor sale.

- În afara interleukinelor, și IFN γ intervine în stimularea maturării Lf B cu transformarea acestora în plasmocite.

6. Memoria imunologică

Este procesul imunologic datorită căruia, la orice întâlnire cu un Ag, răspunsul imun se instalează mai rapid și este mai energic (răspuns secundar).

Ambele populații de Lf (B și T) au celule de memorie care sunt activate mai rapid decât celulele virgine în prezența Ag specific și se transformă rapid în celule efectoare. După ce s-au format, celulele de memorie părăsesc locurile lor de naștere (splină, ganglioni etc.) și pătrund în circulație, ca celule cu viață lungă (luni, ani) care recirculă pe traiectul: vase de sânge - țesuturi - vase limfatice - ganglioni - conexiuni limfatice interganglionare - duct toracic - sânge. Unele dintre ele pătrund în ganglionii limfatici prin arteriolele aferente și ajung în venulele postcapilare, străbat pereții acestora, trecând astfel în țesutul limfatic ganglionar.

M. RĂSPUNSUL IMUN MEDIAT UMORAL**1. Generalități**

La un prim contact cu Ag, acesta este recunoscut de celulele sistemului imun al organismului, fapt ce antrenează fie un răspuns dirijat împotriva Ag, fie o stare de toleranță față de acesta. Răspunsul imun se manifestă sub forma unei reacții mediate celular sau prin producerea de Ac. Răspunsul imun umoral presupune participarea celulelor prezentatoare de antigen, Lf Th, Lf Ts, Lf B și Lf Tcs. În procesul eliberării de Ac sunt implicate două momente:

- **secvența activatoare** (efectoare) implică activarea în lanț a celulei prezentatoare de antigen, a Lf Th și a Lf B sub acțiunea Ag. Lf B reprezintă celula efectoare, iar Lf Th are rol inductor sau amplificator al răspunsului imun. Realizarea acestor funcții necesită activarea Lf Tcs care inhibă Lf Ts. Secundar acestor evenimente are loc selectarea și stimularea Lf T și B Ag-specifice și producerea de Ac în cantitate suficientă pentru eliminarea Ag;

- **secvența inhibitorie** (de retrocontrol) limitează intensitatea răspunsului imun umoral la valoarea necesară unei apărări eficiente. Permite evitarea proliferării clonale

necontrolate și evitarea unei produceri excesive de Ig. Acest mecanism se realizează prin efectul inhibitor al Ac și prin stimularea Lf Ts.

În majoritatea cazurilor, reacțiile de răspuns sunt mixte (celulare și umorale). La un al doilea contact cu Ag, tipul de răspuns este în mare parte determinat de efectul primei stimulări, dar intensitatea și calitatea sa sunt diferite.

2. Răspunsul primar și răspunsul secundar

În cursul unei prime stimulări antigenice se observă o fază de latență fără Ac detectabili. Apoi titrul de Ac crește exponențial, atinge un platou, pentru ca în final anticorpii să diminueze, fie prin degradarea lor naturală, fie prin fixarea lor pe Ag, până la dispariția lor din sângele circulant. Studiarea răspunsurilor rezultate prin stimulare primară sau secundară duce la observarea a patru momente:

a. Cinetica răspunsului - răspunsul secundar are o fază de latență foarte scurtă, o fază de platou mai prelungită și o fază de descreștere foarte lentă.

b. Nivelul anticorpilor - este foarte crescut în răspunsurile de tip secundar, atingând valori de 10 ori mai mari decât în răspunsul primar.

c. Clasa de anticorpi

● **Anticorpii răspunsului primar** sunt, în principal, **IgM**. Nivelul IgM este foarte redus deoarece nici Lf B și nici Lf Thp nu au suferit încă o expansiune clonală suficientă. Hiper-IgM se menține doar pe perioade scurte pentru că IgM au o durată de viață mai scurtă decât IgG și pentru că sunt produse de o populație celulară redusă.

● **Ac răspunsului secundar** sunt reprezentați de **IgG**. Concentrația plasmatică a IgG este mult mai mare decât nivelul seric al IgM deoarece Lf Th2 și Lf B sunt mult mai numeroase și sunt celule cu memorie.

d. Afinitatea anticorpilor - în răspunsul secundar, afinitatea Ac este de cel puțin 10^4 ori mai mare

3. Celulele producătoare de anticorpi (CPA)

Pentru studiarea răspunsului anticorpilor este necesară măsurarea nivelului Ac produși, precum și numărarea CPA. Detectarea acestora se face prin tehnica plajelor de hemoliză locală. Prin această tehnică, celulele studiate (cel mai des se folosesc celule splenice) sunt imobilizate în suspensie împreună cu hematii sensibilizate (acoperite cu Ag) în mediu lichid sau de gel, pe o lamă de sticlă care se pune în incubator și se observă cum Ac difuzează în jurul fiecărei celule care îi secretă. În toate cazurile în care Ac au specificitate care le permite fixarea pe Ag, hematiile înconjurătoare pot fi lizate prin adăugare de C. Zona în care hematiile sunt lizate, în jurul CPA, apare ca o plajă clară, de unde și denumirea de „celule formatoare de plajă”. Datorită acestei tehnici se pot stabili corelații (pentru un organism imunizat) între numărul de CPA splenice și nivelul seric al Ac. Se constată că mărirea numărului de CPA splenice precede cu aproximativ 24 ore creșterea nivelurilor serice. Faza de latență care precede apariția CPA este mult mai prelungită în cazul IgG decât în cel al IgM.

4. Haptene și celule „cărăuși” („carriers”)

Pentru obținerea unui răspuns secundar optim față de un determinant antigenic dat (care poate fi o haptene) este necesară folosirea aceluiași Ag pentru stimularea primară și secundară. Ag trebuie să fie legat de aceeași moleculă purtătoare, numită „cărăuș”. Se numesc cărauși toate moleculele care, prin fixarea unei haptene, pot declanșa un răspuns anticorp. Celulele participante la răspunsul umoral recunosc cel puțin două părți ale unui Ag. Antigenul intrat în organism este captat de celulele prezentatoare de antigen (CPAg), care îl vor prezenta sub formă înalt imunogenă celulelor T și B. Limfocitele Th recunosc Ag prin receptorii lor membranari și interacționează cu Lf B care recunosc Ag prin proprii lor receptori de suprafață (Ig). Limfocitele B sunt stimulate, proliferază și se divid în celule prezentatoare de anticorpi. O asemenea schemă implică existența a două tipuri de semnale care activează celulele B:

● Primul rezultă din interacțiunea Ig cu receptorii Ig ai Lf B, cu stabilirea unei punți de legătură între acești receptori.

● Al doilea semnal (un grup de semnale) provine de la celulele Th. Diverși stimuli de această natură sunt necesari pentru o proliferare adecvată a Lf B, precum și pentru diferențierea lor.

5. Antigene T-dependente și T-independente

Răspunsul dirijat față de un Ag depinde de recunoașterea acestuia de către celulele T și B; acesta este un Ag numit T-dependent. Există însă și un număr redus de Ag care au capacitatea de activare doar a Lf B (pentru producerea de Ac): Ag T-independente. Antigenele acestui grup au câteva caracteristici comune: sunt formate din molecule mari polimerizate cu determinanți autogenici repetitivi și, în concentrații crescute, au capacitatea de a activa și alte clone celulare. Altfel spus, exercită asupra celulelor B o activare policlonală. Multe Ag T-independente sunt rezistente la degradare. Răspunsul anticorpilor primar față de Ag T-independente este mult mai slab și apare mai precoce decât cel care apare la Ag T-dependente. Răspunsul secundar este diferit față de cele două tipuri antigenice: mai slab și limitat exclusiv la producerea de IgM (la Ag T-independente) și cel obținut față de Ag T-dependente, care are o intensitate foarte mare și o cinetică precoce.

6. Maturarea afinității

Anticorpii răspunsului secundar față de un Ag T-dependent au o afinitate mai bună decât cei produși în răspunsul primar.

Nu există creșterea afinității răspunsului IgM (afinitatea răspunsului IgM rămâne constantă la un stimul antigenic T-dependent, în timp ce maturarea afinității răspunsului IgG depinde de doza de Ag). Dozele mari induc o maturare insuficientă și un răspuns cu mai mică afinitate decât dozele mici. În prezența concentrațiilor reduse de Ag, numai celulele B, care au receptori cu înaltă afinitate, sunt capabile să fixeze Ag, să prolifereze și să se diferențieze, în timp ce la concentrații mari de Ag există o activare atât a celulelor B cu înaltă afinitate, cât și a celor cu slabă afinitate.

7. Prezentarea antigenului

Antigenele libere sau purtate de celulele prezentatoare de antigen (CPAg) sunt drenate prin vasele limfatice până în ganglionii loco-regionali, unde stimulează diferite populații limfocitare. Unele Ag rămân în interiorul ganglionului limfatic mult timp și constituie o sursă de stimulare continuă, în timp ce altele sunt rapid degradate sau se pierd în rețeaua limfatică eferentă.

În răspunsul anticorpilor, principalele celule prezentatoare de antigen sunt **celulele dendritice foliculare și macrofagele**, situate în zona marginală a ganglionilor. Funcția de prezentare a Ag Lf corespunzătoare este supusă restricției genetice de la nivelul CMH, ceea ce explică faptul că celulele B nu recunosc Ag purtat de un macrofag. Antigenul prezent pe macrofage este degradat și prezentat sub formă de mici peptide înalt imunogene. Acestea, împreună cu produșii CMH, apar pe macrofage ca „self alterat”. Receptorii Lf recunosc produșii CMH de pe suprafața macrofagelor și sunt, astfel, responsabili de restricția genetică observată în fenomenele de prezentare a Ag. După îndepărtarea lor, Ag nu sunt reînnoite pe suprafața macrofagelor dintr-un stoc intracelular. Fagocitoza și prezentarea Ag sunt două funcții distincte.

8. Mecanismele cooperării celulare

Fenomenul esențial al specificității unui răspuns imun este reprezentat de **recrutarea selectivă de clone limfocitare** în funcție de receptorii lor antigenici. Ag selecționează Lf specifice care sunt chemate să intervină în răspunsul dirijat împotriva lor. Fixarea Ag pe Lf specifice nu este întotdeauna suficientă pentru declanșarea răspunsului imun.

● **Contactul inițial CPAg-Lf ThCD4+** se realizează pe baza formării cuplului CD2-LFA3, care este Ag-independent și permite atât cooperarea CPAg-Lf Th directă, cât și prin citokine. CD2 reprezintă o cale auxiliară de activare a Lf Th, în timp ce stimularea LFA3 activează suplimentar celulele prezentatoare de antigen.

● **Contactul prelungit CPAg-Lf Th-Ag-nespecific** favorizează formarea unui număr mare de contacte Ag-specifice prin complexe CMH-Ag/TCR-CD3, cu debutul activării

Lf Th. Simpla recunoaștere a complexului CMH-Ag de către TCR nu este suficientă pentru activarea Lf Th la pragul necesar declanșării răspunsului imun. Acest fapt este realizat de un co-stimulator eliberat de celulele prezentatoare de antigen (IL-1 este cel mai important prin efectul mitogen, sub forma mL-1, asupra Lf Th și prin stimularea producerii de IL-2 de către acesta). mL-1 favorizează și exprimarea membranară pe celulele prezentatoare de antigen a complexului Ag-CMH II.

În cazul Ag T-dependente este necesară și participarea celulelor T, alături de celulele B, pentru ca răspunsul să fie optim. Antigenul T-dependent este astfel recunoscut din doi determinanți diferiți, ceea ce conferă sistemului imun posibilitatea de a efectua o discriminare antigenică de specificitate mai bună decât în cazul recunoașterii Ag care se limitează la un singur determinant. Este esențială o cooperare eficientă între Lf care recunosc diferiți determinanți antigenici.

Antigenele T-independente au capacitatea de a oferi toate semnalele necesare activării celulelor B.

Absența activării eficace a celulelor B conduce la o stare de non-răspuns la Ag (toleranță). În cazul în care există un contact între celulele B și Ag T-dependente fără cooperarea celulelor T, apare de asemenea starea de toleranță.

9. Factorii care contribuie la amplificarea nespecifică a răspunsului imun umoral sunt cei elaborați de celulele participante: celulele prezentatoare de antigen, Lf Th și Lf B.

a. Factorii elaborați de celulele prezentatoare de Ag

Factorii elaborați de celulele monocite-macrofage se numesc monokine: IL-1, leucotrienele și unii factori ai C.

(1) IL-1

Intervine în amplificarea răspunsului imun umoral:

- stimulează capacitatea de prezentare a Ag de către macrofage și a altor celule ale imunității, amplificând astfel răspunsul imun umoral față de Ag-dependente;
- stimulează sinteza de IL-2 de către Lf Th;
- favorizează exprimarea membranară a IL-2R pe Lf T, Lf B și celulele NK.

O parte din răspunsurile imune se însoțesc de **reacții inflamatorii** în producerea cărora intervine și IL-1:

- stimulează producția hepatocitară de PCR;
- amplifică producția de granulocite și monocite-macrofage și le stimulează migrarea;
- activează metabolismul oxidativ al PMN;
- stimulează producția de IL-1R pe membranele PMN;
- favorizează aderarea Lf B și T la celulele endoteliale vasculare;
- amplifică producția de factor B al C;
- stimulează citotoxicitatea macrofagelor și celulelor NK în interacțiunile lor cu celulele neoplazice;
- stimulând sinteza de collagen de către celulele epiteliale, intervine în faza de reparație postinflamatorie.

(2) Leucotrienele

- stimulează producerea de IL-1 = LTB-4;
- stimulează producerea de IL-2 = LTB-4 și LTC-4;
- stimulează producerea de IFN γ = LTC-4 și 5-HETE (acesta inactivează Lf Ts).

(3) Factori ai complementului

- componenta C3b intervine în reținerea Ag în regiunile B-dependente ale organelor limfoide;
- activează Lf B direct;
- efect mitogen asupra macrofagelor și probabil și asupra Lf Th;
- C5a stimulează exprimarea macrofagică a IL-1.

b. Factorii celulari Th

Există un anumit raport cantitativ T/B pentru a obține un răspuns de intensitate maximă. Factorii „helper” au același fel de acțiune ca și celulele Th. Există de asemenea și factori

„helper“ nespecfici (neinduși de Ag), care sunt eliberați în timpul reactivării celulelor T și își exercită acțiunea asupra tuturor clonelor de celule B. În timp ce in vitro factorii T par lipsiți de specificitate, in vivo aceiași factori pot avea o „specificitate funcțională“ pentru Ag, datorită organizării țesutului limfoid. Astfel, clone particulare de celule B pot fi stimulate de factori nespecfici datorită activării lor în proximitatea celulelor T care eliberează acești factori. Acest fapt este posibil atunci când Ag se află într-un ganglion limfatic.

Factorii „helper“ interacționează direct cu celulele B, dar acești factori pot avea afinitate și pentru macrofage sau pentru alte celule prezentatoare de Ag (acești factori se fixează pe celulele prezentatoare de Ag pentru a-și exercita efectele asupra celulei țintă).

Cei mai importanți factori celulari Th nespecfici (limfokine) implicați în amplificarea RI umoral sunt: IL-2 IL-4, IL-5, IL-6 (vezi anterior).

10. Factorii care inhibă nespecific răspunsului imun umoral pot fi eliberați de oricare celulă care este implicată în realizarea lui, cu excepția Lf Th. Cei mai importanți sunt cei eliberați de celulele prezentatoare de Ag, Lf Ts și Lf B.

a. Factorii eliberați de celulele prezentatoare de Ag

(1) Prostaglandine (PG):

- mai ales PGE₁ și PGE₂;
- inhibă exprimarea membranelor a CMH II, cu reducerea capacității de prezentare a Ag;
- reduc secreția de IL-2 a Lf Th;
- stimulează activitatea Lf Ts;
- inhibă proliferarea și diferențierea Lf B stimulate antigenic.

(2) MSF (macrophage-derived suppressor factor):

- inhibă direct proliferarea Lf T.

(3) FAP (factorul activator plachetar):

- stimulează sinteza de PGE₂ a monocitelor-macrofagelor;
- activează Lf Ts.

(4) SCAF (suppressor cell activating factor):

- activează Lf Ts.

(5) Radicalii oxigenați și halogenați:

- amplifică sinteza de PG;
- inhibă exprimarea membranelor a CMH II.

b. Factori eliberați de Lf Ts:

(1) Contra-IL-2:

- limfokină care inhibă activarea Lf T de către IL-2.

(2) Inhibitor IL-2 (IL-2-INH):

- limfokină care neutralizează efectele activatoare ale IL-2 asupra Lf T.

(3) PITS (PG-induced T cell-derived suppressor):

- este produs de Lf Ts activate de PGE₁ și PGE₂;
- inhibă activarea Lf T stimulate Ag;
- inhibă direct Lf B.

(4) STIF (stimulated immune response suppressor factor):

- inhibă sinteza ADN limfocitar.

(5) SIRS (soluble immune response suppressor factor):

- inhibă acțiunea celulelor monocite-macrofage.

(6) HSF (histamine-induced suppressor factor):

- eliberat de Lf Ts;
- stimulează sinteza macrofagică de PG.

c. Factori eliberați de Lf B:

Limfocitele B care au pe suprafața membranelor RcyR, secundar activării de către IgG sintetizează SBF (factorul supresor al celulelor B) care inhibă activarea Lf B care participă în răspunsul imun.

N. RĂSPUNSUL IMUN MEDIAT CELULAR (RIC)

1. Generalități

Termenul de „imunitate mediată celulară” se aplică pentru răspunsul imun în care Ac nu joacă decât un rol accesoriu.

Celulele sunt necesare în declanșarea răspunsului umoral, iar reacțiile celulare nu se produc în absența totală a Ac. Anticorpul poate modifica răspunsul celular în mai multe moduri. Complexele Ag-Ac pot induce eliberarea de molecule chemotactice care favorizează agregarea celulară și inflamația locală. Anticorpul poate bloca determinanții antigenici și pot împiedica recunoașterea lor de către celule sau pot modula determinanții de pe membrana celulelor țintă. Anticorpul poate asocia Ag cu celulele T prin intermediul receptorilor Fc, modulând astfel răspunsul celular.

RIC se produce prin participarea celulelor K, a Lf Tc și a celulelor NK.

2. Recunoașterea antigenului de către celulele T și cooperarea celulară

Celulele T au specificitate pentru Ag, dar această specificitate nu este superpozabilă celei a Ac.

Celulele Th și Tc nu leagă Ag liber deoarece ele nu îl recunosc decât în asociere cu produșii CMH exprimați pe suprafața celulelor. Limfocitele Ts pot lega Ag liber.

Limfocitele Tc CD4+ și CD8+ recunosc Ag de pe celulele țintă, dar pentru declanșarea unui răspuns imun celular eficient este necesară activarea suficientă a Lf TcCD8+ care se realizează printr-un semnal activator reprezentat de IL-2 eliberate de Lf Th1 care pot prelua Ag țintă și să le expună împreună cu CMH II pe suprafața lor. Limfocitele Th1 sunt stimulate de CPAg și de Lf TcCD4+, urmând eliberarea de citokine. Limfocitele TcCD8+ activate au un efect favorizant asupra eliberării de perforină, urmată de citoliză.

IFN γ stimulează fagocitoza, citotoxicitatea, exprimarea membranală a LFA1 și exprimarea CMH II (favorizând contactul celular strâns).

În urma acestor procese se produce atât activarea Lf TcCD8+ Ag-specifică, cât și stimularea Lf TcCD8+ și a macrofagelor.

3. Limfocitele Tc

Limfocitele Tc sunt principalele celule care participă la realizarea răspunsului imun celular, ele recunoscând prin TCR o gamă foarte mare de Ag. Ele au o serie de receptori membranari specializați care intervin în diversele etape ale RI celular.

a. Receptori pentru Ag

Acești receptori sunt reprezentați de **complexul TCR-CD3 și receptorul CD8**.

TCR, prin CDR1 și CDR2, recunoaște și leagă domeniile polimorfe ale CMHI, iar prin CDR3 recunoaște strict Ag. Aceasta este calea principală a activării Lf Tc, dar nu suficientă, fiind necesară și prezența IL-2.

b. Receptorii adeziunii celulare:

Acești receptori sunt reprezentați de CD2, care se asociază cu LFA3, LFA1, care se leagă cu ICAM-1 și ICAM-2 ale celulelor țintă (formarea acestui complex este facilitată de activarea Lf Tc și VLA-4, 5 și 6, care facilitează aderența Lf Tc la proteinele MEC, la nivelul fibronectinei și lamininei).

c. Receptori auxiliari

Aceștia au rol accesoriu în activarea Lf Tc și sunt reprezentați de CD2, CD45 și CD28.

Majoritatea Lf Tc sunt CD8+, iar restul sunt CD4+, care se pare că au o funcție citotoxică mai redusă, cu un rol important în modularea răspunsului imun.

4. Celulele „Natural Killer” (NK) și celulele K

Denumirea acestor celule provine din prezența lor în organismele care nu au fost expuse la Ag țintă. In vitro, ele pot distruge, în absența Ac, celulele transformate, celulele infectate viral sau celulele embrionare.

a. Celulele NK

Reprezintă 2-5% din limfocitele periferice. Au receptori pentru Ag, receptori de adeziune celulară CD2 și LFA1 și receptori implicați în activarea celulară (IL-2R și IFN-R). Recunoașterea Ag nu este dependentă de CMH, pentru ea fiind necesari doi receptori:

- **IgG** care recrutează Ag prin Fab și se fixează celular prin Fc la nivelul Fc γ RIII;
- **NK-R** a cărui structură este încă incomplet cunoscută.

b. Celulele K (killer)

Aceste celule sunt celule K propriu-zise, dar și celule K activate prin limfokine (LAK) care recunosc Ag prin intermediul IgG. Ele recunosc Ag prin Fab și se fixează pe celulele K și LAK la nivelul FcγRIII prin Fc.

c. Mecanismele lizei celulare induse de celulele NK

(1) faza fixării celulei-țintă și a lezării membranare (dependentă de Ca^{++});
(2) faza tardivă, independentă de celulele NK, în timpul căreia celula este lizată după aderarea Lf Tc sau NK la celulele țintă când complexul Golgi și granulele ajung în zona contactului intercelular, eliberându-și conținutul între cele două celule. În granulațiile celulelor citotoxice se află o enzimă litică importantă: perforina, eliberată după degranulare sub formă de monomeri, care se constituie în grupuri de 10-20 unități, formând structuri tubulare care se inseră în membrana celulei țintă. Prin traversarea membranei de către acești tubi se pierde potențialul ei transmembranar, apărând un influx important de apă, Na^+ , Ca^{++} și macromolecule care determină distrugerea celulară osmotică. Secundar citolizei, Lf Tc și celulele NK se fixează pe alte celule țintă, întreținând procesul. Lf Tc și celulele NK sunt protejate de acțiunea perforinei prin proteoglicanii pe care-i secretă.

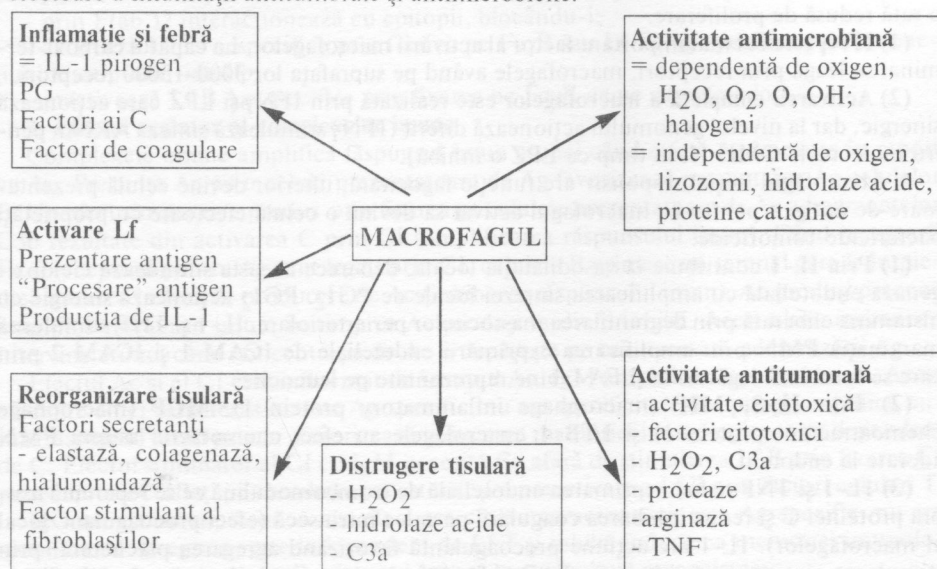
5. Citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC)

Celulele citotoxice care au receptori Fc pot fixa și liza celulele-țintă acoperite de IgG. Monocitele și polinuclearele pot avea o activitate ADCC împotriva celulelor tumorale. Eozinofilele și monocitele sunt cele mai importante celule efectoare față de Schistosomele acoperite de Ac. În acest sistem (care poate fi aplicat și pentru alți paraziți) clasa de Ac este IgE care are o acțiune dublă: eliberarea din mastocite a factorilor chemotactici pentru eozinofile, apoi legarea acestora de celulele parazitare-țintă.

Mecanismul litic al celulelor mieloide efectoare ale ADCC diferă de cel al celulelor grupului NK/K.

6. Rolul macrofagelor

Macrofagele joacă un rol major în imunitatea mediată celular, ele fiind implicate în declanșarea răspunsului imun ca celule prezentatoare de antigen, în inflamație, în faza efectoare a imunității antitumorale și antimicrobiene.



a. Activarea macrofagelor

Activarea macrofagelor se realizează în etape și necesită stimuli secvențiali de limfokine, endotoxine și diverși mediatori ai inflamației. Dezactivarea este efectul PG.

Legarea macrofagelor de celulele tumorale se face fie printr-un receptor pentru o structură necunoscută de pe suprafața celulară tumorală, fie prin receptorul Fc. În cazul în care un Ag străin nu poate fi degradat, se acumulează Lf T, care eliberează limfokine, acest fenomen ducând la agregarea și proliferarea macrofagelor, cu apariția unei mase nodulare caracteristice, numită granulom (format din celule gigante multinucleate, celule epitelioide și macrofage activate). Aceste granuloame secretă limfokine care atrag și activează macrofagele: celulele T joacă un rol dublu în formarea granuloamelor prin acumularea și activarea celulelor fagocitare. Acest tip de granuloame sunt caracteristice infecțiilor cu germeni intracelulari (*M. tuberculosis*, *M. leprae*, *Leishmania*, *Listeria monocytogenes*) sau cu paraziți persistenți (ouă de *Schistosoma*). O analiză histochimică a granulomului evidențiază celulele CD4+ situate în centrul reacției și celulele CD8+ situate în periferie.

Majoritatea funcțiilor macrofagelor necesită „activarea” celulară. Distrugerea paraziților intracelulari și a anumitor celule tumorale depinde de activarea macrofagelor prin factori limfocitari. Când Ag este prezentat celulelor T, acestea sunt stimulate și eliberează factori numiți limfokine, care activează macrofagele. În timp ce activarea Lf T este specific antigenică, activarea macrofagelor este independentă de Ag. Limfokinele produse ca răspuns la un microorganism pot contribui prin activarea macrofagelor și la distrugerea altui microorganism.

Modificarea prototipului funcțional al macrofagului (de la celule inflamatorii la celule efectoare ale răspunsului imun celular, celulele prezentatoare de antigen și chiar cu rol în reglarea răspunsului imun) depinde nu numai de factorii proveniți din microorganisme sau celule tumorale, ci și de cooperarea celulară (Lf Th).

Stimulii nespecfici (produși ai metabolismului bacterian, microorganisme opsonizate) activează macrofagele, acestea obținând diverse funcții precum chemotaxia, fagocitoza și proliferarea.

b. Dintre factorii activatori ai macrofagelor derivați din cooperarea celulară din RI, cel mai important este IFN γ . Macrofagul formează legături cu unele celule T (prin expresia crescută de LFA1), prezintă Ag (prin exprimarea membranară crescută de CMH II) și are o rată redusă de proliferare.

(1) IFN γ este cel mai important factor al activării macrofagelor. La capătul carboxi-terminal se leagă prin receptori, macrofagele având pe suprafața lor 3000-15000 receptori.

(2) Activarea completă a macrofagelor este realizată prin IFN γ și LPZ care acționează sinergic, dar la nivelul genomului acționează diferit (IFN γ stimulează sinteza ARNm pentru moleculele CMH II, în timp ce LPZ o inhibă).

c. Macrofagul inițial responsiv are funcție fagocitară, ulterior devine celulă prezentatoare de antigen pentru ca macrofagul activat să devină o celulă efectoare cu proprietăți bactericide-tumorice.

(1) Prin IL-1 contribuie la vasodilatația locală, deoarece aceasta stimulează ciclooxygenaza endotelială cu amplificarea sintezei locale de PGI $_2$. PGI $_2$ acționează sinergic cu histamina eliberată prin degranularea mastocitelor periarteriolare. IL-1 și TNF stimulează migrația PMN prin amplificarea exprimării endoteliale de ICAM-1 și ICAM-2 prin care se formează legături cu LFA 1, bine reprezentate pe leucocite.

(2) Prin IL-8, MIP (macrophage inflammatory protein 1), MCP (macrophage chemoattractant protein 1) și LTB-4, macrofagele au efect chemotactic asupra PMN aderente la endotelii.

(3) IL-1 și TNF reduc exprimarea endotelială de trombomodulină ce se repercutează asupra proteinei C și reduc inhibarea coagulării pe calea intrinsecă (efect procoagulant local al macrofagelor). IL-1 are acțiune procoagulantă favorizând agregarea plachetară prin stimularea sintezei endoteliale de FAP și facilitând aderența plachetară prin stimularea sintezei endoteliale de factor von Willebrand.

(4) IFN γ și TNF favorizează exprimarea endotelială de molecule CMH II, macrofagele amplificându-și funcția de celule prezentatoare de antigen. Această reactivare a celulelor endoteliale induce sinteza de IL-6, care are acțiune sinergică cu IL-1 la două nivele:

- stimulează sinteza de ACTH la nivel adenohipofizar, amplificând producerea de glucocorticoizi;

- la nivel hepatocitar.

IFN γ și TNF activează producerea de proteine de fază acută, care au funcții hemostatice în procesul acut inflamator din majoritatea răspunsurilor imune celulare.

O. REGLAREA RĂSPUNSULUI IMUN

În răspunsul imun agenții reglatori sunt antigenele însuși și componentele intrinseci ale sistemului imunitar.

1. Efectul reglator al anticorpilor

În imunitatea umorală mecanismul de reglare cel mai simplu este cel prin care Ac circulanți modulează propriul nivel de sinteză.

● În combinație cu Ag, Ac intră în competiție cu receptorii pentru Ag exprimați pe Lf B. Acest mecanism depinde de concentrația de Ac, de afinitatea lor și este independent de porțiunea Fc a lor.

● Ac au un efect supresor dependent de fragmentul Fc, întreg Ac acționând pentru a forma o punte între receptorul pentru Ag și receptorul Fc. Efectul supresor este obținut cu concentrații reduse de Ac întregi, concentrații la care fragmentele F(ab')₂ nu au nici un efect. Acestea acționează la concentrații foarte mari și inhibă simultan faza de sensibilizare a celulelor T și B și faza de diferențiere a celulelor B în celule prezentatoare de Ag. Dozele de Ac, insuficiente pentru a inhiba complet producția lor, duc la creșterea afinității, astfel încât reglarea intervine asupra nivelului afinității Ac produși: fixarea Ag de către Ac scade concentrația Ag liber. Celulele B cu afinitate mare fixează Ag disponibil, se divizează și se diferențiază în celule prezentatoare de Ag cu afinitate mare.

● Ig cu acțiune amplificatoare asupra răspunsului imun umoral sunt IgM care se leagă de Fc γ R al Lf Th, favorizând captarea Ag și activarea acestor celule. IgM favorizează și captarea Ag de către monocite-macrofage.

● IgG are efecte inhibitorii (mai ales IgG₁), supresia realizată fiind Ag-specifică. IgG are trei nivele de acțiune:

- prin F(ab')₂ interacționează cu epitopii, blocându-i;
- activează Lf Ts nespecifice prin fixarea pe Fc γ R sau Lf Ts Ag-specifice prin interacțiuni idiotip-anti-idiotip;
- inactivează Lf B Ag-specifice prin fixarea pe Fc γ R de pe suprafața lor.

2. Efectul reglator al complexelor imune

Complexele imune amplifică răspunsul imun atunci când există Ag în exces în raport cu Ac. Prezența Ac pe o celulă prezentatoare de Ag favorizează prezentarea Ag celulelor B. Un efect similar este produs prin fixarea pe celulele prezentatoare de Ag a fragmentelor C3b rezultate din activarea C prin CI (amplificarea răspunsului imun). Când receptorii Fc și receptorii pentru Ag sunt legați prin CI, celulele B primesc un semnal care le împiedică intrarea în faza de producere de Ac (inhibarea răspunsului imun). Ac produși precoce amplifică răspunsul imun, în timp ce Ac produși tardiv îl inhibă. Acest ultim mecanism intervine atunci când concentrația de Ac o depășește pe cea necesară neutralizării Ag.

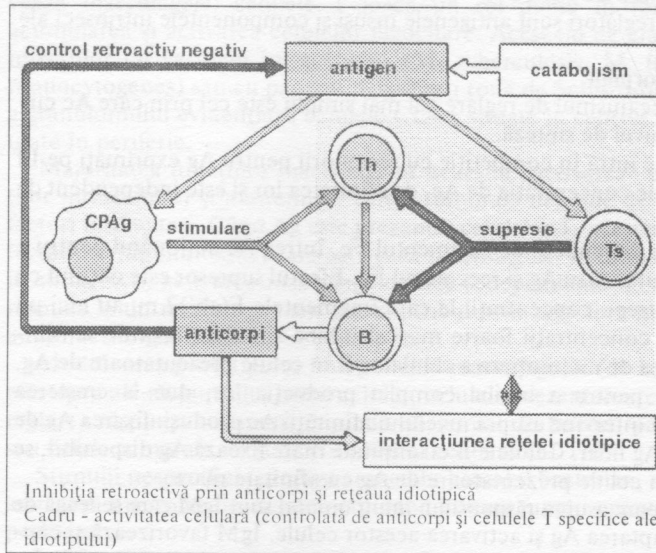
Efectul Ac și al CI este influențat de izotipul Ac. IgM amplifică răspunsul imun. Acest efect are cinci caracteristici: este Ag-specific, nu are specificitate de epitop, amplifică numai răspunsul imun primar, favorizează inducerea memoriei imunologice, este dependent de C. Efectul stimulator al CI cu IgM necesită (în afară de stimularea Lf B prin fixarea CI pe receptorii C aflați pe membrana acestora) și o preactivare a Lf B prin factori celulari T.

IgG au un rol supresor. Acest efect are câteva caracteristici: este Ag-specific, nu are specificitate de epitop, este independent de Lf T și inhibă inducerea memoriei imunologice față de Ag particulate. Producerea lui are loc prin două mecanisme:

- inhibarea Lf B prin fixarea CI la Fc γ R, cu creșterea concentrației de AMPc, care are un efect depresor;
- legarea unui mare număr de Fc γ R de către CI induce comutarea funcției Lf B de celulă prezentatoare de antigen în celulă fagocitară sau celulă prezentatoare de Ag.

3. Reglarea idiotipică

Constituția antigenică a regiunii V a unei IgG este numită idiotip. Determinanții antigenici constituenți ai idiotipului sunt numiți idiotipi. Partea regiunii V care determină situsul de legare a Ag este numită paratop. Anumiți idiotipi se află în paratop, iar alții în afara lui. Regiunile variabile și hipervariabile ale Ac pot acționa ca **determinanți antigenici**. Producerea de Ac anti-idiotip arată că există Lf capabile de a recunoaște situsurile Ac și



receptorii pentru Ag. Interacțiunile reglatoare dintre celule și Ac se pot produce prin intermediul situsurilor de recunoaștere a Ag. Aceasta se explică prin heterogenitatea din regiunea V a Ig. Anti-idiotipii dirijați împotriva idiotipilor situați în situsul Ac sunt diferiți de cei care reacționează împotriva idiotipilor situați în afara paratopului (primii inhibă interacțiunea dintre situsul Ac și haptenă). Anti-idiotipul poate juca rol de Ag în creșterea sau diminuarea răspunsului imun. Anti-idiotipul are o particularitate în raport

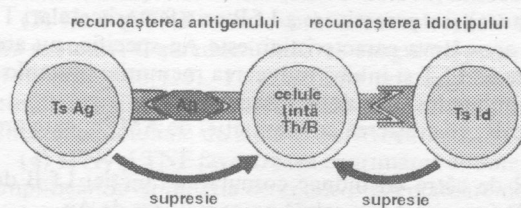
cu Ag: are un fragment Fc și reacționează cu receptorii Fc. Efectul stimulator al Ac anti-idiotip se datorează activării directe a Lf B, activării Lf Th și inhibării Lf Ts. Prin stimularea Lf B apar Ac anti-idiotip al căror rol este de a activa un număr tot mai mare de Lf din aceleași clone. Ei stimulează și Lf care nu au venit în contact direct cu Ag, precum și Lf B care au fost costimulate de Lf Th specifice. Activarea Lf Th se realizează prin stimularea lor de către Ac anti-idiotip specifici față de fracțiunea „carrier” a Ag sau prin stimularea clonelor Th idiotip-specifice. Inactivarea Lf Ts prin Ac anti-idiotip se realizează prin legarea receptorilor de suprafață.

Ac anti-idiotip sunt produși cu ocazia răspunsului imun. Ei coexistă în ser împreună cu idiotipii corespunzători, formând CI. Reglarea anti-idiotipică este responsabilă de producerea de Ac. Un argument în favoarea rolului fiziologic al reglării idiotipice este prezența naturală, în ser, a unei cantități de anti-idiotipuri comparabilă cu cea necesară pentru realizarea experimentală a unui răspuns imun.

Antigenele au un rol primordial în reglarea fazei de producere de Ac, iar reglarea idiotipică poate dirija răspunsul Ac față de un spectru particular de idiotipi.

Efectul supresor al concentrațiilor crescute de Ac anti-idiotip se realizează prin inhibarea Lf B, inhibarea Lf Th și activarea Lf Ts specifice.

4. Reglarea prin celulele Th, Ts și Tc



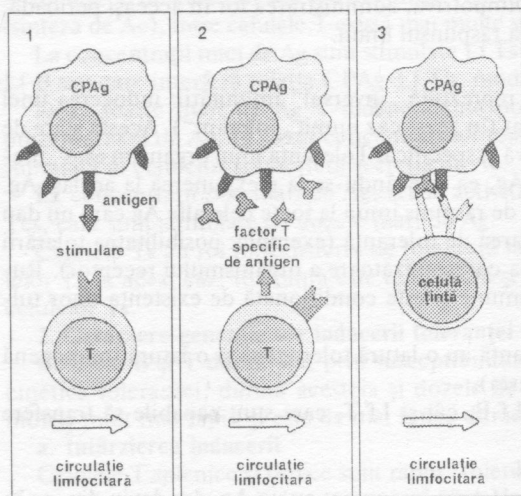
Lf Th au două roluri:

- orientează răspunsul imun către o reacție celulară sau către una umorală, în funcție de particularitățile Ag (Ag cu dezvoltare intracelulară activează Lf Th1 cu obținerea unui RI celular, iar Ag cu dezvoltare extracelulară stimulează Lf Th2, inducând un RI umoral);

- amplifică atât răspunsul imun umoral, cât și pe cel celular.

Ambele funcții ale Th se realizează prin intermediul IL elaborate de ele.

Lf Th1 inhibă Lf Th2 prin $IFN\gamma$, iar Lf Th2 le inhibă pe cele Th1 prin IL-10. Orientarea către un tip de răspuns imun se datorează nu numai inhibării Lf Th2, ci și citolizei Lf B din zona de conflict imun, sub acțiunile LT și a $IFN\gamma$.



Funcția helper implică și stimularea CPAg, care își amplifică funcția de exprimare a Ag sub influența $IFN\gamma$ (Th1) și IL-4 (Th 2). Această funcție se exercită doar dacă sunt inhibate Lf Ts de către Lf Tcs. Acestea sunt inactive în absența Lf Th și a Lf Ts.

5. Reglarea genetică prin gene asociate CMH

Particularitățile răspunsului imun depind în mare măsură de genele asociate CMH (Ir-imune response genes). Acestea sunt genele CMH II, având un rol central în prezentarea Ag Lf Th. Genele își exercită controlul în principal asupra Lf T, ele fiind implicate în procesul celulelor prezentatoare de Ag-Lf Th. Aceste gene con-

trolează și prezentarea Ag, în funcție de haplotipul CMH, către Lf Th sau către cele Ts.

6. Reglarea genetică independentă de CMH

S-a descris un sistem polimorf de gene care controlează diversele funcții macrofagice, în principal pe cea fagocitară.

7. Reglarea prin neurotransmițători

a. Substanța P

Este un neurotransmițător peptidic din clasa tahikininelor, având efecte imediate.

Efectele sale stimulatorie pe răspunsul imun se realizează prin legarea de receptori specializați aflați pe Lf T și B, având efect mitogen asupra primelor și stimulând Lf B cu producerea de Ac (mai ales IgA).

În imunitatea nespecifică intervine prin vasodilatație și hiperpermeabilizare.

b. VIP (peptidul vasoactiv intestinal)

Este eliberat de mastocite și PMN. Efectele sale imunosupresoare se produc fie prin acțiune directă asupra Lf T, cărora le reduce migrarea și activarea, fie indirect, prin stimularea medulosuprarenalei în producerea de catecolamine care favorizează activitatea sistemului adenilciclază-AMPC, inhibând astfel funcțiile Lf B și T.

c. Serotonina

Efectul său imunodepresor se produce fie prin acțiune directă asupra celulelor implicate în RI, reducând exprimarea CMH II și a IL-2R, fie prin acțiune indirectă prin intermediul sistemului nervos vegetativ simpatic, pe care îl activează.

8. Reglarea prin glucocorticoizi

Glucocorticoizii în concentrații mici au efect stimulator asupra răspunsului imun prin inhibarea activității Lf Ts, iar la concentrații mari au efect supresor prin modificarea activității Lf și a celulelor nespecifice implicate în răspunsul imun.

9. Discriminarea self și non-self

Această discriminare necesită integrarea unui anumit număr de semnale. Primul este factorul timp: Ag sunt acceptate ca elemente ale self-ului cu condiția ca ele să persiste un timp suficient de lung în organism. În viața embrionară este suficient ca Ag să fie prezent

în timpul maturării sistemului imun. Ulterior, starea de toleranță poate fi atinsă printr-un mecanism simplu de „toleranță” a Lf imature. La adult, nu este suficient un astfel de mecanism. Odată ce sunt deja prezente Lf mature, starea de toleranță mai poate fi indusă cu anumite Ag (ca IgG străine). Majoritatea Ag posedă suficient de multe proprietăți adjuvante pentru a induce un răspuns primar. Ele pot induce și toleranță dacă sunt injectate în doze suficiente și repetate frecvent. Dimpotrivă, administrarea lor în aceeași perioadă, dar în doze intermitente, poate amplifica răspunsul imun.

P. TOLERANȚA IMUNITARĂ

Toleranța imunitară este starea care reprezintă „inversul” imunității: inducerea unei stări de lipsă de răspuns față de un Ag dat (în acest caz numit „tolerant”). Această stare de „areactivitate” sau de toleranță este activă și specifică. Toleranța unui organism este „pregătită” printr-o expunere inițială la un Ag, ea relevându-se la reexpunerea la același Ag. Acest organism își păstrează capacitatea de răspuns imun la toate celelalte Ag care nu dau reacții încrucișate cu Ag care a indus starea de toleranță (exemplu: posibilitatea tolerării grefei allogenice de piele după pregătirea corespunzătoare a organismului receptor). Ruperea toleranței induce fenomene autoimune și este condiționată de existența unor tulburări în reglarea imună.

Antigenele care induc starea de toleranță au o latură tolerogenă și o latură imunogenă (toleranța se va manifesta și față de aceasta).

În medierea toleranței intervin atât Lf B, cât și Lf T, care sunt capabile să transfere această stare la receptorii singenici.

1. Modalități de inducere a toleranței

Celulele B imature sunt capabile de toleranță în contact cu un Ag, dar devin din ce în ce mai rezistente pe măsura transformării lor în celule mature și apoi în celule prezentatoare de Ag. Susceptibilitatea celulelor T nu se modifică atât de mult în cursul ontogenezei lor. Deoarece în timpul dezvoltării sistemului imun al unui organism fetal sau în primele săptămâni de viață neo-natală nici un Lf nu atinge maturarea, în aceste stadii de dezvoltare el este foarte sensibil la inducerea toleranței.

a. Modalități de inducere a toleranței celulelor B

(1) Distrucția clonală

Celulele B imature care recunosc Ag pentru prima dată sunt capabile de toleranță în prezența unor concentrații reduse de Ag. Maturarea lor este abolită și ele nu mai sunt capabile de a răspunde normal la un stimul antigenic (prin distrugerea de clone imature). Această ipoteză nu explică prezența autoanticorpilor la subiecții normali sau cu boli autoimune. La indivizii normali s-au detectat autoantigeni care, în cantități mici, au rol în eliminarea continuă a autoantigenelor. Acești Ac (IgM) sunt produși de Lf B CD5+ care nu sunt implicate în deleția clonală.

(2) Epuizarea clonală

Stimularea antigenică repetată cu un Ag T-independent în doze imunizante poate antrena o epuizare clonală. În această formă de toleranță, toate celulele B mature capabile de a răspunde la acel Ag sunt stimulate și se diferențiază în celule prezentatoare de Ag cu viață scurtă (stadiul terminal al diferențierii celulelor B). Astfel, nu mai rămân celule capabile de a răspunde unei stimulări ulterioare cu același Ag.

(3) Eliminarea funcțională

● **Antigene T-dependente.** Pentru ca o celulă B să răspundă normal la Ag T-dependente, ele trebuie să primească un semnal de cooperare („help”) de la celulele Th specifice. Celula B se fixează pe un determinant antigenic și primește semnalul de cooperare de la celula Th fixată pe un alt determinant. Dacă acest semnal nu se produce, celula B nu poate răspunde normal.

● **Antigene T-independente.** Există polimeri cu greutate moleculară mare la nivelul determinantilor antigenici repetitivi care sunt capabili de a forma asociații multiple cu o celulă B; semnalul de cooperare nu mai este necesar. Dacă un Ag-independent este

prezentat în exces unei celule B sau sub o formă neimunogenă, aceasta nu mai poate furniza un răspuns normal, observându-se încă un mod de pierdere funcțională.

b. Modalități de inducere a toleranței celulelor T

Singurele Ag implicate în inducerea acestei toleranțe sunt Ag T-dependente.

Modalitățile de inducere a toleranței celulelor T sunt asemănătoare cu cele ale celulelor B. Și celulele T imature pot suferi o distrucție clonală. În timp ce celulele B au funcții identice (sinteza de Ac), între celulele T există mai multe subpopulații care au funcții foarte diferite.

La concentrații mici de Ag sunt stimulate Lf Ts care eliberează factori inhibitori ai Lf Th-Lf B sau care interferează relația CPag-Lf Th, modalități prin care RI nu mai are loc.

Doze foarte mari de Ag T-independente pot produce o bună toleranță a celulelor prezentatoare de Ag. În cazul concentrațiilor foarte mari de Ag se blochează receptorii de suprafață ai celulelor și interferează secreția de Ac.

La concentrații mai mari de Ag, scade activitatea Lf Ts prin inhibarea lor de către Lf Tcs, care sunt stimulate de dozele mari de Ag.

Celulele Ts au rol în transferul de toleranță la un organism receptor, cu ajutorul celulelor T. În acest caz, toleranța este temporară și este menținută prin prezența continuă a celulelor Ts.

2. Caractere generale ale inducerii toleranței celulelor T și B

Celulele B și T diferă atât prin susceptibilitatea lor la inducerea toleranței, cât și prin cinetica toleranței, durata acesteia și dozele de Ag necesare. Toleranța celulelor T este indusă mult mai rapid și este de mai lungă durată decât cea a celulelor B.

a. Întârzierea inducerii

Celulele T splenice și timice sunt rapid "tolerizate" (în câteva ore de la injectarea Ag T-dependent). Același Ag induce toleranța celulelor B splenice în 4 zile, iar a celulelor medulare în 15 zile. Dimpotrivă, Ag T-independente induc toleranța celulelor B mult mai rapid. Acest fenomen poate fi explicat prin aviditatea mult mai crescută a acestor Ag multivalente pentru celulele B sau prin interacțiunea preferențială a lor cu diferitele categorii de celule B.

b. Doza de antigen

Deoarece susceptibilitatea celulelor B la inducerea toleranței se modifică în cursul maturării lor, dozele de Ag necesare pentru aceasta sunt de 100-1000 ori mai mari decât cele necesare pentru inducerea toleranței celulelor T.

● **Toleranța de doză mică** - este indusă de administrarea continuă sau repetată de doze mici de Ag, inferioare celor care produc răspunsul imun. Acest tip de toleranță este controlat de Lf Ts (acestea sunt stimulate de doze mici de Ag, în timp ce activarea Lf Th necesită doze mai mari).

● **Toleranța de doză mare** - este indusă de doze foarte mari de Ag, supraimunogene. Deoarece Ag T-independente nu produc, în general, toleranță de doză mare, în acest model de răspuns intervin atât Lf Th, cât și Lf B.

c. Persistența antigenului

Pentru menținerea stării de toleranță este necesară prezența continuă a Ag. Aceasta explică de ce o singură injectare a unui Ag care are un catabolism lent (polimeri ai acizilor aminați dextrogiri) induce o toleranță de mai lungă durată decât cea indusă de un Ag care se metabolizează rapid.

d. Specificitatea determinantilor antigenici

Toleranța este specifică determinantilor antigenici și nu Ag întregi. Este posibilă apariția unei toleranțe față de mai multe Ag diferite dacă celulele T sunt "tolerizate" față de un determinant antigenic comun acestora.

e. Durata

Toleranța celulelor T durează mai mult timp decât cea a celulelor B. Atunci când toleranța este obținută prin eliminare clonală, revenirea la normal depinde de timpul necesar regenerării Lf mature din populația celulelor sușe. Dacă toleranța este obținută prin blocarea celulelor prezentatoare de Ag (exemplu - în toleranța indusă prin doze mari de LPZ), transferul celulelor tolerante într-un mediu fără Ag antrenează pierderea rapidă a acestei stări.

f. Calea de pătrundere a Ag

Dacă Ag este administrat pe o cale predominant imunogenă (i.v. sau intraperitoneal) nu apare un efect "tolerogen".

g. Starea imună a organismului

În perioadele embriofetală sau perinatală, contactul organismului cu Ag induce o stare de toleranță imună (acest fenomen având ca substrat morfologic distrucția clonală), în timp ce în perioada adultă, contactul cu Ag are un efect limitat în timp.

3. Toleranța incompletă

Toleranța față de un Ag nu este totdeauna totală; ea poate interesa doar anumite aspecte ale răspunsului imun.

a. Afinitatea și izotipia anticorpilor

Ca răspuns la o a doua expunere la Ag se observă o comutare izotipică, rezultând Ac din clasa IgG cu afinitate mai mare decât a IgM inițiale. O perturbare sau blocare a acestei maturări poate conduce la o toleranță incompletă, la a doua injectare a Ag rezultând un răspuns anticorpilic al cărui spectru izotipic este modificat sau a cărui afinitate este inferioară celei normale. Aceasta se poate datora unei toleranțe preferențiale a celulelor B cu înaltă afinitate, blocării celulelor prezentatoare de Ag la un izotip dat și/sau acțiunii celulelor Ts.

b. Răspunsul umoral și celular

Un Ag poate induce un răspuns imun umoral fără să inducă și un răspuns imun mediat celular. În acest caz, celulele Thsr responsabile de hipersensibilitatea întârziată, sunt "tolerizate", în timp ce celulele Th și B nu sunt. Această diferență de răspuns este dată de acțiunea celulelor reglatoare ale răspunsului imun în funcție de doza de Ag, de o modificare chimică a acestuia și de modul său de prezentare.

c. Determinanții antigenici

Se poate induce o stare de toleranță față de un determinant antigenic, independent de ceilalți. Acest fenomen depinde de mărimea determinanților, densitatea lor și de diferențele dintre ei în ceea ce privește afinitatea pentru receptorii celulelor B.

d. Specificitatea tisulară

Alloantigenele străine recunoscute de A pe celulele tegumentare ale sușei B nu sunt exprimate pe celulele hematopoietice B, la care a fost tolerizat A.

4. Mecanismele inducerii toleranței

a. Toleranța indusă de antigen

● Toleranța celulelor B

Celulele B pot fi "tolerizate" față de o varietate de Ag T-independente. Aceste Ag sunt metabolizate lent, indicând astfel o toleranță de lungă durată. Răspunsul celulelor B la aceste Ag depinde de doza de Ag. În pofida înaltei lor avidități pentru celulele B, Ag T-independente trebuie folosite în doze mult mai mari decât cele T-dependente pentru a induce toleranță. Celulele T nu joacă nici un rol în toleranța față de Ag T-independente. Studiile au demonstrat absența oricărui factor umoral în inducerea toleranței clonelor de celule B mature, sugerând că mecanismele implicate sunt eliminarea clonală sau blocarea celulelor prezentatoare de Ag.

Spre deosebire de celulele B mature, cele neo-natale sunt mult mai sensibile la inducerea toleranței. Dozele de Ag necesare sunt de 100 ori mai mici pentru nou-născuți decât pentru adulți. Inducerea toleranței celulelor B față de Ag T-dependente este mai dificil de studiat, deoarece celulele B sunt activate de un semnal de cooperare de la celulele Th și există specificitate pentru anumiți determinanți antigenici („carrier”). Nu se poate induce toleranță față de aceste Ag dacă mecanismul de cooperare este inoperant.

● Toleranța celulelor T

Toleranța celulelor T mature se poate obține fie printr-o pierdere funcțională a celulelor T, fie prin inducerea celulelor Ts. Experimental, s-a demonstrat că:

- eliminarea celulelor Th apare precoce, înaintea producerii de celule Ts;
- eliminarea celulelor Th poate fi indusă de stimuli care nu provoacă apariția celulelor Ts (toleranța indusă în absența celulelor Ts; exemplu - tratamentul cu ciclofosfamidă);

- toleranța obținută prin eliminarea celulelor Th nu poate fi transferată și persistă și după dispariția celulelor B.

La vârsta adultă celulele T sunt mult mai sensibile la tolerizare decât Lf B. Inducerea inițială a toleranței necesită, în afara eliminării funcționale a unor clone celulare B sau T, doze și forme antigenice diferite. Nu este necesară atașarea de receptori celulelor T a unor doze mari de Ag multivalente, fapt ce sugerează că toleranța acestor celule poate fi indusă printr-un semnal unic.

Celulele Ts pot acționa fie prin interferarea procesului de cooperare T-B, fie prin blocarea directă a funcțiilor celulelor Th, Tc și a altor populații T. Anumite Ag sunt atât de imunogene încât nu pot induce toleranță decât dacă sunt injectate împreună cu un agent imunosupresor puternic (exemplu - ciclofosfamida). Aceste stări de toleranță sunt menținute prin celulele Ts.

b. Toleranța indusă prin anticorpi

Situsul de fixare a unui Ag de un Ac oarecare se poate comporta ca un Ag (idiotip) și poate induce formarea de Ac specifici (Ac anti-idiotip). Aceștia recunosc idiotipii împotriva cărora sunt produși și se fixează pe ei, antrenând agregarea receptorilor Ig de suprafață. Ei reproduc exact acțiunea unui Ag și pot induce o toleranță specifică (sau, în anumite condiții, un RI). Blocând receptori de suprafață celulari printr-un anti-idiotip, se poate suprima acest idiotip, modificându-se proprietățile RI față de Ag în cauză, toleranța la Ag devenind parțială, deoarece rămân prezenți alți Ac specifici Ag, dar care au un idiotip diferit. În alte cazuri, injectarea neo-natală a unui anti-idiotip interferează cu producerea acestui idiotip în cursul răspunsului, ceea ce antrenează o toleranță prelungită. În anumite situații, un organism își poate induce producerea de anti-idiotipi proprii (auto anti-idiotipi), ceea ce antrenează o toleranță specifică față de determinanții recunoscuți de acești idiotipi. Dacă idiotipul se află pe un receptor implicat în recunoașterea Ag unui țesut străin, acesta duce la tolerizarea organismului la grefele de țesut care exprimă Ag recunoscute de acest receptor. Un alt mecanism de ne- respingere a grefei este reprezentat de fenomenul facilitării pasive. Allo-antiserurile specifice determinanților antigenici ai regiunii H-2I ai unui țesut străin inhibă rejețul grefei la organismul receptor. Allo-Ac se fixează pe determinanții grefonului și blochează recunoașterea acestora de către celulele Th ale primitorului, implicate în rejețul de grefă.

5. Medicamentele imunosupresoare și inducerea toleranței

Administrarea de imunosupresoare nu poate induce toleranță specifică antigenică deoarece ele acționează în același mod asupra tuturor clonelor sensibile. Unele dintre ele acționează preferențial asupra anumitor subpopulații limfocitare (exemplu - ciclosporina A acționează de elecție asupra celulelor T). Efectul medicamentelor imunosupresoare nu poate deveni specific în cazul în care Ag este inclus în protocolul de „tolerizare”; medicamentul acționează ca un cofactor al „tolerogenezei”.

Ciclofosfamida acționează pentru inducerea toleranței față de un Ag prin două mecanisme:

- scade pragul de inducere a toleranței;
- blochează diferențierea celulelor stimulate de Ag.

Ciclofosfamida acționează atât asupra celulelor B, cât și asupra celulelor T. Creșterea sensibilității la „tolerogeneză” a Lf B tratate cu ciclofosfamidă este legată de incapacitatea lor de a-și regenera într-un ritm normal receptori Ig de suprafață. Nici celulele B neonatale nu au capacitatea de a-și regenera receptori după contactul cu Ag și redistribuirea receptorilor.

6. Toleranța self-ului

Fenomen natural care apare prin procesul de educație a Lf T.

Ipoteze ale tolerării self-ului:

● **Ipoteza eliminării celulelor Th** presupune incapacitatea clonelor celulelor B de a răspunde antigenic în absența activității T „helper” specifice, fapt determinat de eliminarea clonală a celulelor Th anti-self. Dacă se folosesc substanțe adjuvante sau mitogene, celulele B se pot lipsi de o activitate T „helper”.

● **Ipoteza supresiei** nu presupune eliminarea clonală, ci supresia continuă a funcțiilor celulelor B și Th de către celulele Ts. Pierderea Ts antrenează ruperea toleranței. Celulele Ts sunt implicate și în imunoreglarea răspunsurilor imune normale.

În concluzie:

Pentru a suprima rejețul unei grefe se poate încerca fie reproducerea toleranței față de self, fie activarea populației celulelor Ts.

Starea autoimună provocată de ruperea toleranței self-ului

Antigenele asupra cărora apare atacul autoimun sunt Ag normale, exprimate pe celulele tisulare sau reprezintă epitopi din structura unor produse normale de secreție (Ig, factori de coagulare etc).

Reacția imună poate fi de tip umoral, celular sau mixt și conduce la starea de boală. AutoAc pot fi specifici pentru determinanții unui organ sau pentru determinanții mai multor organe. Leziunile organice observate în bolile autoimune sunt caracterizate de infiltrarea organelor țintă cu mononucleare și de prezența unor reacții de hipersensibilitate întârziată față de autoAg respective care coexistă cu autoAc specifici (acest fapt sugerează asocierea mecanismelor umorale cu cele celulare în majoritatea bolilor autoimune).

a. Mecanismele ruperii toleranței

(1) Recunoașterea autoantigenelor

Majoritatea autoAg coexistă cu celulele imunologic competente și, probabil, sunt timo-dependente.

(2) Activarea limfocitelor

Existența și „inertia” Lf B autoreactive implică inhibiția globală a mecanismului activării Lf B (aceasta este controlată de Lf Ts). Reacția imună poate surveni prin suprimarea supresiei (tratament cu ciclofosamidă) sau prin ocolirea supresiei (activarea directă a Lf T, a Lf B și T efectoare sau a Lf Tcs).

(3) Modificarea producției de autoanticorpi

AutoAc bolilor autoimune pot fi IgG, IgM, IgA sau chiar IgE. Controlul sintezei lor este efectuat de Lf Th și Ts. Atât receptorii celulelor limfoide autoreactive, cât și autoAc exprimă determinanți idiotipici privați și publici. Acestea reprezintă de fapt, o mare varietate de autoAg, care ar putea fi cauzele autoimunizării (ipoteza posibilității apariției unei reacții încrucișate între idiotipul unui Ac specific pentru un Ag și un determinant corespunzător din structura unui autoAg).

b. Factorii care influențează ruperea toleranței:

(1) Factori predispozanți sau favorizanți:

● **genetici:**

- **dependenți de sex** - bolile autoimune sunt mai frecvente la femei (LES, PR, tiroidite). Cu mici excepții (spondilita anchilopoietică), impregnarea estrogenică are un efect favorizant asupra dezvoltării bolilor autoimune, iar cea androgenică un rol protector;

- **dependenți de CMH** - riscul este mai mare pentru alelele HLA-A1, HLA-B8 și HLA-DR3. Ultimele două haplotipuri coexistă cu deficitul funcțional al Lf Ts, cu excesul de Lf TcCD4+ și cu hiperreactivitatea limfocitară T/B spontană sau indusă prin mitogeni.

● **vârsta** - la vârstnici există o hiperreactivitatea a Lf B față de autoantigene și la activatori policlonali care evoluează în paralel cu scăderea funcției Lf Ts Ag-specifice.

● **infecțiile virale** - stimularea policlonală a Lf B și/sau a Lf T induce sinteza de autoanticorpi. Activarea policlonală a Lf T conduce la eliberarea în principal de IFN, care favorizează exprimarea anormală de CMH II pe celule somatice, care devin celule prezentatoare de Ag.

● **neoplazii sau deficite autoimune.**

(2) Factori declanșatori:

● **infecțiile bacteriene**

● **medicamente**

● **antigenele „sechestrare”** prin existența unor bariere anatomice care ajung în contact cu sistemul imun (Ag mielinei, corneei, tiroglobulina) prin microvascularizație locală sau

prin lichidele biologice. În cazul în care aceste Ag sunt eliberate în cantitate mare se rupe toleranța și apare răspunsul imun.

II. IMUNOPATOLOGIE RENALĂ

A. NOȚIUNI GENERALE

Majoritatea bolilor renale glomerulare și multe din afecțiunile tubulointerstițiale sau vasculare sunt determinate de procese imune; acestea lezează direct structurile renale sau participă la progresia unor leziuni renale inițiate de procese neimune. Afecțiunile renale produse prin mecanisme imune pot fi clasificate:

- în funcție de tipul reacției imune (umorală sau celulară)
- în funcție de natura Ag:
 - nativ/nenativ;
 - exogen/endogen;
 - circulant/„plantat” (fixat);
 - solubil/insolubil;
 - reînnoibil/nereînnoibil;
- în funcție de mecanismul efector: exogen/endogen.

Procesele imune determină leziuni la nivel renal prin intermediul unor mediatori ai inflamației, **solubili** (componente ale complementului, factori de coagulare, limfokine, monokine, peptide, eicosanoizi) sau **celulari** (leucocite, trombocite).

1. Clasificarea mecanismelor imune implicate în bolile glomerulare, vasculare și interstițiale:

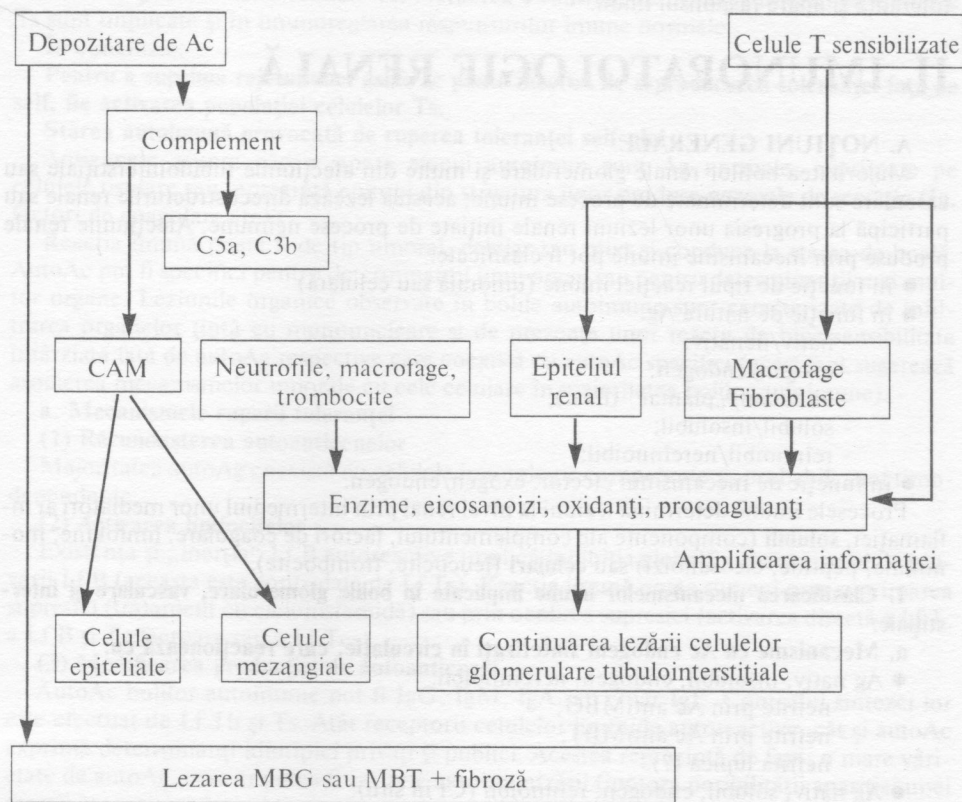
a. Mecanisme cu Ac endogeni sintetizați în circulație, care reacționează cu:

- Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil:
 - nefrite prin Ac antiMBG;
 - nefrite prin Ac antiMBT;
 - nefrita lupică (?).
- Ag nativ, solubil, endogen, reînnoibil (CI in situ):
 - nefrita Heymann (gp330);
 - GN membranoasă idiopatică;
 - poliangeita microscopică (mieloperoxidaza).
- Ag nonnativ, solubil, exogen sau endogen, nereînnoibil, plantat la locul leziunii (CI in situ):
 - albumină serică bovină cationică;
 - virusuri;
 - histone, ADN;
 - produse bacteriene;
 - idiotipi ai IgG, IgM sau IgA.
- Ag nonnativ, solubil, endogen, reînnoibil, circulant (CIC):
 - boala acută a serului (Ag ale proteinelor serice);
 - GN acută postinfecțioasă.
- Ag nonnativ, solubil, endogen, reînnoibil, circulant:
 - Ag ale țesuturilor normale (tiroglobulină, antigenele HLA, Ag de membrană eritrocitară, ADN);
 - Ag din țesuturi patologice (Ag tumorale, copolimeri medicament - țesut, ADN alterat);
- Ag nonnativ, solubil, exogen, reînnoibil (CI in situ):
 - endocardita bacteriană;
 - virusuri.

b. Mecanisme cu Ac exogeni administrați care reacționează cu:

- Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil:
 - boala acută a serului (nefrita Masugi).

Reacții imune implicate în leziunile renale



- Ag nativ, solubil, endogen, reînnoibil (CI in situ):
 - nefrita pasivă Heymann (gp330);
 - nefrita mezangiopatică (anti - Thy 1.1).
- Ag nonnativ, solubil, exogen sau endogen, nereînnoibil plantat la sediul leziunii:
 - nefrita Concanavalina A;
- Ag nonnativ, solubil, exogen, nereînnoibil, circulant:
 - boala pasivă a serului.

c. Mecanisme imune celulare

- Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil
 - boli prin Ac antiMBG (componenta celulară);
 - antiMBT.
- Ag nonnativ, solubil, exogen sau endogen, nereînnoibil plantat la sediul leziunii:
 - virusuri
 - bacterii.

2. Mecanisme imune umorale

● Anticorpii (Ac) pot fi **endogeni** (prin stimularea antigenică a limfocitelor B care proliferază și sintetizează Ig G, IgM, IgA sau IgE) sau **exogeni** (administrare de Ac produși în alt organism). Aceștia pot reacționa specific fie cu antigene (Ag) renale (native) - caz în care Ac se numesc **autoAc** - sau cu Ag nonrenale (nonnative, Ag extrinseci rinichiului). Ag nonnative pot fi exogene (ex. albumină bovină) sau endogene (ADN, tireoglobulină etc).

● Majoritatea Ag native (MB, Ag din matricea extracelulară) sunt insolubile și, din acest motiv, reacția Ag cu Ac are loc la nivelul sediului Ag. Ag solubile difuzează în circulație și reacționează la acest nivel cu Ac. Odată formate, complexe Ag-Ac se fixează în diferite structuri renale (capilare glomerulare/mezangiu) datorită proprietăților lor fizicochimice și/sau condițiilor locale hemodinamice.

● **Complexele imune circulante (CIC)** sunt epurate din circulație la nivelul sistemului reticuloendotelial splenic sau hepatic; în transportarea lor către aceste organe un rol important îl joacă eritrocitele care, având receptori la suprafață pentru C3b, leagă complexe Ag-Ac ce conțin C3b. Componentele complementului (C) modifică solubilitatea complexelor imune (CI), scăzând depozitarea lor în țesuturi.

● Unele Ag (datorită reacției cu Ac sau încărcăturii lor electrice) prezintă afinitate crescută pentru pereții capilarelor glomerulare; astfel, deși ele nu sunt Ag native ale peretelui capilar, pot fi „plantate” la acest nivel, declanșând formarea de Ac specifici și reacția Ag-Ac in situ (între Ag „plantat” și Ac circulant). Ex: factorii reumatoizi (Ac anti IgG) sau Ac antiidiotipici.

● Ag pot fi **înnoibile** sau **nonreînnoibile**:

- **Ag exogene** - nereînnoibile - de ex. albumină bovină
- înnoibile - virusuri, bacterii ce se replică continuu

- **Ag native** - nereînnoibile: Ag matricei extracelulare
- înnoibile: Ag de suprafață de la suprafața celulelor endoteliale sau epiteliale.

● Depozitarea Ig la nivel renal îmbracă pattern-uri variate în funcție de tipul de Ag. Depozitarea **lineară** de IgG de-a lungul peretelui capilar apare în reacția Ac cu un Ag nativ sau „plantat” care este continuu exprimat la nivelul MB (în bolile prin Ac antiMB). Depozitarea **granulară** sau neregulată de IgG apare în cazul reacției Ac in situ cu un Ag nativ sau „plantat” care este distribuit discontinuu de-a lungul peretelui capilar sau un Ag de suprafață al celulelor endoteliale sau epiteliale sau în cazul depozitării CI din circulație. Pattern-ul depozitelor de Ig nu se corelează cu un anumit tip de reacție imună.

Uneori pot fi găsite depozite de Ig (G/M) și/sau fracțiuni ale C la nivelul structurilor glomerulare sau tubulare secundare atragerii lor la nivelul acestor structuri renale lezate anterior; prezența de Ig și/sau C3 nu semnifică obligatoriu o patogenie imună.

● Dintre cele două tipuri de reacții imune umorale (prin CIC și prin autoAc), cel mai frecvent implicată este reacția de tip III prin CIC. Depozitarea CIC la nivel glomerular este determinată de dereglarea mecanismelor normale de epurare a lor (sistemul complementului, sistemul reticuloendotelial din splină, ficat, sânge sau mezangiul glomerular) și/sau de modificările hemodinamice din circulația glomerulară și peritubulară.

3. Mecanisme imune celulare

Imunitatea celulară este implicată cel mai frecvent în cazul Ag nonrenale care se leagă de structurile renale datorită afinității biochimice sau imunologice; Ag pot fi native (renale), modificate sau nemodificate, producând astfel o reacție autoimună.

Cele două tipuri de mecanisme imune - umorale și celulare - pot coexista.

4. Mediatorii leziunilor imune renale

Mecanismele imune produc lezarea structurilor renale prin intermediul unor mediatori clasificați în **solubili** și **celulari**.

● **Mediatorii solubili** sunt substanțe activate din formele precursorare, secretate din locurile de stocare sau sintetizate de novo ca răspuns la reacția imună. Activarea C, cel mai important mediator solubil, duce la leziuni tisulare:

- direct prin liză celulară, creșterea permeabilității membranelor și/sau solubilizarea sau precipitarea CI
- indirect - prin intermediul PMN și mononuclearelor.

● **Mediatorii celulari** necesită prezența unor proteine accesorii (= molecule de adeziune) care îi mobilizează către sediul leziunilor.

Mediatori	Efecte
● Solubili	
Complement(C3,C5-9 complex de atac membranar)	Chemotactic pentru PMN și mononucleare Crește permeabilitatea glomerulară Solubilizează C1
Fibrinogen	Efect direct citolitic Coagulare localizată
Prostaglandine/tromboxani	Mitogen pentru monocite Modificări vasomotorii Modifică permeabilitatea
Leucotriene și lipoxine	Chemotactice Efecte vasomotorii
Kinine	Efecte vasomotorii
Histamina	Efecte vasomotorii
Angiotensina II	Efecte vasomotorii
Factor activator plachetar	Mitogenic pentru celulele mezangiale
Interleukine(IL-1, IL-4, IL-6, IL-10)	Activează celulele, induc proliferare
Factorul de necroză tumorală	Stimulează eliberarea interleukinelor
Factorul de creștere și transformare	Stimulează depunerea de collagen
● Celulari	
Polimorfonucleare	Eliberare locală de enzime lizozomale cu digerarea proteinelor structurale Radicali liberi de oxigen Factori procoagulanți
Celule mononucleare	Eliberarea de enzime lizozomale care digeră proteinele structurale Eliberarea de monokine(IL-1) Factori procoagulanți Eliberarea de factori mitogeni și/sau de creștere
Trombocite	Radicali de oxigen Factori procoagulanți Eliberarea de factori de creștere și/sau mitogeni
Limfocite	Efecte vasomotorii Efect citolitic direct (celule killer) Eliberarea de limfokine

● **Fibrinogenul și factorii coagulării** participă și ei la leziunile renale prin formarea locală de trombi și generarea de peptide biologic active ce interacționează cu C sau cu celulele:
- prostaglandine (PG), tromboxani (Tx), leucotriene: cresc permeabilitatea vasculară
- kinine, histamină, angiotensină - produc modificări vasomotorii și participă la modificarea permeabilității vasculare.

Leziunile produse de mediatorii eliberează noi Ag sau le modifică pe cele existente, ducând astfel la noi răspunsuri imune umorale sau celulare la aceste neoAg, perpetuând astfel leziunile imune inițiale.

B. IMUNOPATOGENIA BOLILOR GLOMERULARE ȘI VASCULARE

IMUNITATEA UMORALĂ ÎN GLOMERULOPATII

1. Reacții imune cu Ag renale native

Ag native renale față de care apar **autoAc** sunt reprezentate de:

- componente ale MBG (laminină, collagen tip IV, proteoglicani, entactină);

- Ag epiteliului tubular renal;
- enzima glomerulară dipeptidil peptidaza tip IV;
- molecule de adeziune din familia integrinelor.

Aceste Ag, datorită localizării lor, declanșează reacții imune care duc la dezvoltarea GN. **Mecanismele** care produc leziuni glomerulare sunt:

- pierderea încărcăturii anionice;
- formarea de CI cu activarea C;
- alterarea barierei epiteliale;
- clivarea stratului epitelial podocitar de MBG.

a. Ag țintă de la nivel renal

(1) Ag epiteliale

● În GN membranoasă, Ag este o componentă a epiteliului glomerular renal (**Fx1A** în nefrita Heymann, care reprezintă modelul experimental de GN membranoasă) care duce la formarea subepitelială de complexe imune; aceste CI sunt fixate la nivelul laminei rara externa (prin legături covalente) și cresc în dimensiuni; formarea lor determină leziuni glomerulare extensive și îngroșarea MBG. **gp330** este componentul Fx1A care reprezintă Ag țintă principal din nefrita Heymann; acesta are proprietăți de adezină; Ac direcționați împotriva lui interferează cu interacțiunea dintre moleculele MBG și celulele epiteliale glomerulare.

● **Beta 1-integrinele** sunt Ag epiteliale cu dublă capacitate: de adeziune și de molecule de semnalizare; autoAc anti beta 1-integrine din celulele epiteliale ale MBG duc la alterarea permeabilității și turn over-ului MBG.

● enzima glomerulară **dipeptidil peptidaza tip IV (DPP IV)** este Ag epitelial țintă în rejetul cronic de grefă renală; secundar reacțiilor imune apar leziuni de tip nefrită lupus-like cu test Coombs pozitiv și cu formarea de autoAc împotriva componentelor MBG și împotriva DPP IV. Legarea autoAc anti DPP IV duce la rearanjarea DPP IV la suprafața celulelor epiteliale glomerulare datorită alterării funcțiilor acestor celule și creșterii permeabilității peretelui capilar glomerular.

(2) Ag mezangiale

În nefropatia cu IgA, Ag de natură mezangială este reprezentat de **laminină** sau de o substanță prezentă în lanțurile alfa ale **colagenului tip IV**. AutoAc îndreptați împotriva acestor Ag se leagă de matricea extracelulară mezangială și induc inflamație glomerulară. În modele experimentale s-a identificat, ca Ag mezangial, **glicoproteina Thy 1.1** de la suprafața celulelor mezangiale.

(3) Ag membranelor bazale

Ag MBG sau MBT pot fi reprezentate de diferite componente ale lor: collagen tip IV, glicoproteine noncolagenice (laminină, fibronectină, entactină), proteoglicani (heparan sulfat).

- **colagenul tip IV** din MB intacte inhibă activarea neutrofilelor prin domeniul său NC-1; cel din MB lezate, prin porțiunea sa helicoidală, activează PMN neutrofile;
- **laminina**, proteină cu GM mare (>800KDa), se leagă de colagenul tip IV, promovează activarea, creșterea, mobilizarea și diferențierea celulară;
- **entactina** stimulează activarea celulelor, leagă ionii de calciu, formează complexe strânse cu laminina și interacționează cu colagenul tip IV, fibronectina și fibrinogenul; stimulează chemotaxia și fagocitoza;
- **proteoglicanii** au rol esențial în menținerea barierei electrice și filtrarea particulelor la nivelul MBG;
- nu se cunoaște natura exo sau endogenă a **fibronectinei**.

AutoAc îndreptați împotriva Ag MBG produc inflamație glomerulară cu alterări morfologice și funcționale ale capilarelor glomerulare. Epitopul specific al autoAc influențează tipul de boală renală. În sindromul Goodpasture, autoAc sunt îndreptați împotriva regiunii noncolagenice NC-1 din lanțul alfa 3 al colagenului tip IV din MBG; acest epitop este reprezentat de secvența de aminoacizi 198-233 din lanțul polipeptidic al NC-1.

b. Mecanismul leziunilor renale

Legarea autoAc de Ag din structurile renale determină formarea in situ de CI și rearanjarea lor, ceea ce duce la reacții inflamatorii prin intermediul activării C și prin chemotactismul celulelor inflamatorii. Clasic, autoAc antiMBG se așează într-o dispoziție lineară de-a lungul peretelui capilarului glomerular. Există și excepții:

- legarea lineară a Ac antiMBG poate fi urmată de rearanjarea și condensarea complexelor Ag-Ac, cu formarea de agregate dense și aspect granular la IF;

- alteori, legarea Ac de celule care fixează epitopii MBG sau de molecule precursorale ale MBG de la suprafața celulelor endoteliale sau epiteliale poate fi urmată de împrăștierea și condensarea CI;

- legarea Ac antiMBG poate apărea după legarea Ac îndreptați împotriva unor componente „ascunse” ale celulelor epiteliale (ex. DPP IV); ulterior se produce înglobarea acestora din urmă cu formarea de agregate dense cu aspect granular la IF.

- **Citokinele** au rol reglator mecanismelor imune. Exemplu: în nefrita lupică, interleukina-1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), CSF-1 modulează răspunsul imun și perpetuează procesele autoimune anormale din LES, direct sau prin intermediul C. Citokinele sunt secretate local de către celulele imune efectoare sau de către celulele inflamatorii activate secundar răspunsului imun; după eliberare, citokinele perpetuează și accentuează procesele inflamatorii glomerulare prin stimularea proliferării celulare, remodelării matricei, regenerării glomerulare, inducerii glomerulosclerozei.

- **Proliferarea** celulară glomerulară este o caracteristică a GN cu Ag structurale renale. Factorul trigger al proliferării celulare pare a fi reprezentat de depozitele de complexe imune și activarea secundară a C; cantitatea de depozite situate subendotelial se corelează cu severitatea proliferării celulare. Citokinele joacă rol central în stimularea proliferării celulare (factorul de creștere epidermic, factorul de creștere și transformare beta, factorul de creștere derivat din trombocite).

- **Proliferarea și remodelarea matricei extracelulare** este inițiată de reacțiile imune și reglată la nivel transcripțional; transcripția componentelor matricei extracelulare este stimulată de componente ale C și de factori de creștere. Modificarea homeostaziei matricei extracelulare în cadrul mecanismelor nefritogene imune poate avea mai multe consecințe: regenerarea și remodelarea matricei, îngroșarea MBG, glomeruloscleroză.

- **Îngroșarea MBG** poate rezulta din creșterea sintezei, reducerea degradării sau alterarea distribuției componentelor sale:

- în nefrita Heymann (prototipul experimental de GN membranoasă), depozitarea subepitelială a complexelor imune duce la alterări moleculare și submoleculare ale componentelor MBG. În nefrita Heymann, celulele epiteliale glomerulare pot produce, secundar depozitelor imune și activării C, metaloproteinaze ce determină remodelarea MBG și modificarea permeabilității ei; pierderea barierei glomerulare determină secundar alterarea sintezei componentelor MBG, dar acesta nu este mecanismul primar;

- în glomeruloscleroză există o producție crescută a componentelor MBG

- în glomerulopatia diabetică, îngroșarea capilarelor MBG este determinată de diminuarea degradării componentelor MBG.

- **Expansiunea mezangiului** în GN mezangiale este determinată de creșterea sintezei componentelor matricei mezangiale secundar reacției dintre Ag mezangiali și autoAc. În acest proces un rol important îl joacă factorul de creștere și transformare beta (FCT β) care este eliberat de macrofage, trombocite sau de celulele mezangiale; FCT β stimulează proliferarea mezangială; astfel, proliferarea mezangială poate fi privită ca parte componentă a procesului de regenerare a mezangiului, care poate fi benefic sau poate duce la glomeruloscleroză.

- **Glomeruloscleroza** este stadiul final al mecanismelor nefritogene caracterizat de acumularea ireversibilă a matricei extracelulare sintetizate de celulele glomerulare. Leziunile imun-mediate ale glomerulului duc la activarea și/sau eliberarea unor factori de creștere care, la rândul lor, întrețin cicluri autocrine sau paracrine care determină acumularea

excesivă a matricei extracelulare și, în final, glomeruloscleroză. Examinarea la MO a unui rinichi sclerotic nu poate da informații asupra cauzei inițiale și nici dacă leziunile inițiale sunt evolutive.

2. Reacții imune cu Ag renale „plantate“

Ag pot fi molecule exo sau endogene care se fixează („plantează“) la nivelul capilarului glomerular sau mezangiului prin mecanisme fizicochimice sau imune; ele leagă Ac specifici formați în circulație, cu formarea in situ a complexelor imune. Uneori primul eveniment este fixarea Ac urmată de „plantarea“ Ag. În alte cazuri, CIC se depozitează la nivel glomerular și joacă rol, ele însele, de Ag „plantate“ față de care apar Ac specifici. Alteori, CI se pot forma concomitent în circulație și la nivel glomerular.

a. Mecanismele fixării („plantării“) Ag sau Ac

Atragerea și fixarea unui Ag/Ac la nivel glomerular se datorează sarcinii electrice, a greutății moleculare, a proprietăților chimice sau a unor factori imunologici.

(1) Interacțiunea electrică

MBG și mezangiul au încărcătură electrică negativă datorită proteoglicanilor din lamina rara externă și a resturilor de acid sialic din cavitățile glicoproteice ale celulelor endoteliale și epiteliale așezate pe MBG. Din acest motiv, Ag încărcate electropozitiv se leagă mai ușor de MBG, determină sinteza de Ac specifici cu care formează CI in situ; inițial, CI sunt localizate în spațiul subendotelial, apoi migrează subepitelial; aspectul histologic este de GN proliferativă (demonstrat experimental cu feritină cationizată cu IgG cationice și cu histone în LES).

Și Ag anionice (cum ar fi albumină serică bovină sau ADN) se pot lega de MBG; aspectul histologic diferă în funcție de încărcătura electrică a Ag, în cazul celor anionice depozitele apărând numai subendotelial și mezangial. Legarea Ag anionice de MBG electronegativă se poate datora mai multor mecanisme:

- Ac față de un Ag anionic este cationic și se leagă primul de MBG, legarea Ag urmând ulterior (ex. Ac antiADN din LES sau Ac antialbumină bovină sunt cationici)
- neutralizarea situsurilor anionice ale MBG de către unele substanțe (policationi sintetici, cum ar fi polietilenamină) care se leagă de MBG înaintea Ag
- celulele inflamatorii activate pot produce o serie de mediatori care neutralizează situsurile anionice ale MBG: bazofilele activate eliberează FAP; trombocitele, neutrofilele, macrofagele activate eliberează factor 4 plachetar, beta tromboglobulină, lizozim, catepsine.

(2) Interacțiunea chimică:

- lectinele sunt proteine care se „plantează“ la nivelul MBG datorită afinității pentru resturile glucidice (glucoză și manoză) ale glicoproteinelor din componența MBG. Lectine și substanțe lectin-like se găsesc în bacterii patogene sau virusuri și infecții cu aceste microorganisme pot produce GN;

- ADN, în LES, are afinitate pentru materialul colagenic al MBG;
- Ag bacteriene, cum ar fi ADN bacterian, au afinitate crescută pentru fibronectina din mezangiu.

(3) Interacțiuni datorită GM

Macromoleculele sunt atrase în mezangiu datorită GM mari; formarea in situ a CI determină proliferare difuză mezangială cu posibilă evoluție către scleroză focală.

(4) Interacțiuni imunologice

Factorii reumatoizi (anti-IgG) și Ac antiidiotipuri pot apărea prin activarea policlonală a celulelor B după injectarea de virusuri, bacterii sau paraziți. Acești autoAc se leagă de CI deja depozitate în rinichi și amplifică sau perpetuează leziunile inițiale.

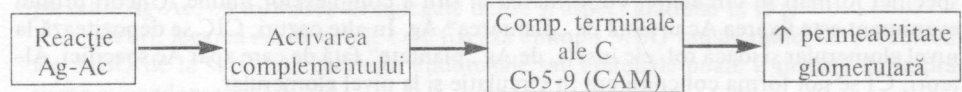
b. Determinanții nefropatogenității Ag „plantate“

Aspectul morfologic al unei GN cu Ag „plantat“ depinde de locul „plantării“ Ag.

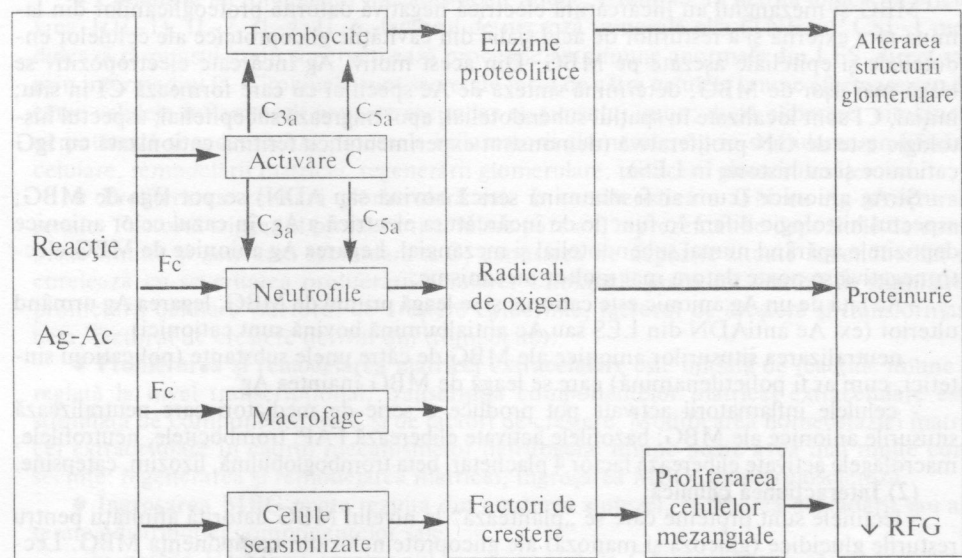
- Când Ag este „plantat“ exclusiv în **spațiul subepitelial**, leziunea glomerulară este complement-dependentă și celular-independentă, nu există infiltrat cu neutrofile/macrofage și singura modificare histologică este ștergerea pedicelilor, deci aspect de **GN membranoasă** în stadiu precoce; datorită lipsei sistemului fagocitar la locul de depozitare a CI și capacității scăzute de epurare a lor de către podocite, depozitele imune subepiteliale pot persista săptămâni-luni.

Mecanismul leziunilor glomerulare în funcție de sediul depozitării complexelor imune

A. LOCALIZARE SUBEPITELIALĂ



B. LOCALIZARE SUBENDOTELIALĂ/MEZANGIALĂ



● Când Ag este „plantat” în spațiul subendotelial sau mezangiu, reacția imună, dependentă sau nu de C, se asociază cu prezența unui număr mare de celule inflamatorii (trombocite, neutrofile, macrofage, limfocite T) în glomerul, apărând aspect de **GN proliferativă**. Clearance-ul depozitelor imune de la acest nivel este rapid (ore/zile).

● Când Ag este „plantat” atât subendotelial, cât și subepitelial, leziunile sunt combinate.

Răspunsul inflamator secundar reacției imune este mult amplificat în cazul preimunizării organismului la Ac respectiv: astfel se întâmplă în activarea policlonală a limfocitelor B (LES, infecții). Predispoziția genetică caracteristică fiecărui organism influențează tipul și amploarea răspunsului inflamator, deci amploarea modificărilor morfologice.

3. GN prin complexe imune circulante (CIC)

50-80% din GN umane sunt produse prin CIC. Acestea sunt determinate de depozitarea la nivel glomerular a CI și nu de evenimentul inițial care a provocat formarea CI. În multe cazuri, antigenul sau antigenele sunt necunoscute și etiologia bolii nu poate fi stabilită. În această grupă sunt încadrate:

● Patogenie certă prin CIC

- LES;
- GN poststreptococice;

- endocardita bacteriană;
- abcese viscerale;
- șunturi atrioventriculare infectate;
- tiroidită;
- infecții specifice (hepatita B, C, sifilis);
- crioglobulinemia mixtă esențială;
- GN membranoproliferativă tip I;
- nefropatia cu IgA.

● **Patogenie posibilă prin CIC**

- GN rapid progresive idiopatice;
- GN membranoasă idiopatică;
- GN mezangială cu IgM;
- purpura Henoch-Schönlein.

a. Sistemul imunitar are 2 componente: **umorală** (funcționează prin producerea de Ac specifici față de un Ag) și **celulară** (prezent la nivelul membranelor celulare sau liber în fluidele organismului). În ambele cazuri, unirea Ac cu Ag duce la formarea de CI. Când CI se formează în circulație, ele sunt transportate către organele cu număr mare de fagocite mononucleare (splină, ficat) unde sunt epurate. În unele cazuri, cantitatea de CIC produse depășește capacitatea de epurare a organismului. Alteori, anumite proprietăți specifice CIC fac ca acestea să se sustragă epurării prin fagocitoză și să persiste în circulație și apoi să se depoziteze în țesuturi unde produc leziuni.

Ag implicate în GN prin CIC pot fi exogene sau endogene:

● **Ag exogene**

- **proteine serice străine:** antitoxina tetanică, globulină antilinfocitară;
- **medicamente:** penicilină, sulfonamide, captopril, penicilamină, metale grele;
- **alimente:** lapte;
- **bacteriene:** E. Coli, streptococ, stafilococ, pneumococ, meningococ, salmonella, treponema, mycobacterium;
- **virale:** virus hepatitic B, virus hepatitic C, virus Epstein Barr, cytomegalovirus, virus varicelo-zosterian, HIV;
- **fungice:** coccidioidomicoză;
- **protozoare:** malarie, toxoplasmoza;
- **helmințice:** filarioza, schistosomiatoza.

● **Ag endogene**

- **constituenți nucleari și citoplasmatici:** ADN, ARN, antigen Sm (saline extractable nuclear antigen), histone;
- **Ag specifice tumorale:** antigen carcinoembrionic, antigen melanom-specific;
- **proteine de organ:** tiroglobulină, Ag tubulare renale;
- **proteine structurale:** fibronectină, collagen;
- **proteine din membranele celulare:** antigen membranar eritrocitar, receptori (ex. receptorul acetilcolinei)
- **proteine serice:** alfa-1 antitripsina, C1q, hormoni (ex. insulină), imunoglobuline (factori reumatoizi, anticorpi antiidiotipuri)

În cazul unui sistem imunitar eficient, majoritatea Ag exogene, după legarea cu Ac specifici, sunt epurate din organism și procesul se oprește, leziunile se vindecă și apar cicatrici. Administrarea repetată a unui Ag exogen perpetuează formarea și depozitarea CI cu apariția GN cronice. În unele infecții (hepatită B, HIV), formarea Ac (prin mecanism umoral și/sau celular) poate fi ineficientă în eliminarea sursei Ag; persistența infecției determină depozitarea cronică a CI în țesuturi și leziuni cronice. În cazul Ag endogene, apariția Ac specifici (autoAc) este determinată de o dereglare a răspunsului imun; aprovizionarea continuă cu Ag determină leziuni tisulare cronice prin depozitarea continuă a CI în țesuturi.

Formarea Ac față de un anumit Ag este determinată genetic; răspunsul imunologic al gazdei influențează tipul și amploarea leziunilor. CI formate în circulație se pot depozita la diferite nivele, glomerulul fiind unul din sediile cele mai susceptibile.

b. Formarea complexelor imune

- Mărimea și compoziția CIC depinde de: afinitatea și virulența Ac, GM a Ag, structura Ag, concentrația absolută și relativă a Ag și Ac. În prezența unui Ag cu multiple situsuri antigenice și Ac cu afinitate mare și concentrații serice crescute apar CIC de mărime mare. În cazul unui exces de Ag față de Ac, se produce legarea tuturor situsurilor anticorpilor și rezultă CI simple. În cazul unor concentrații egale de Ac și Ag, mărimea CI depinde de valența Ag; în cazul unui Ag univalent se formează CI mici.

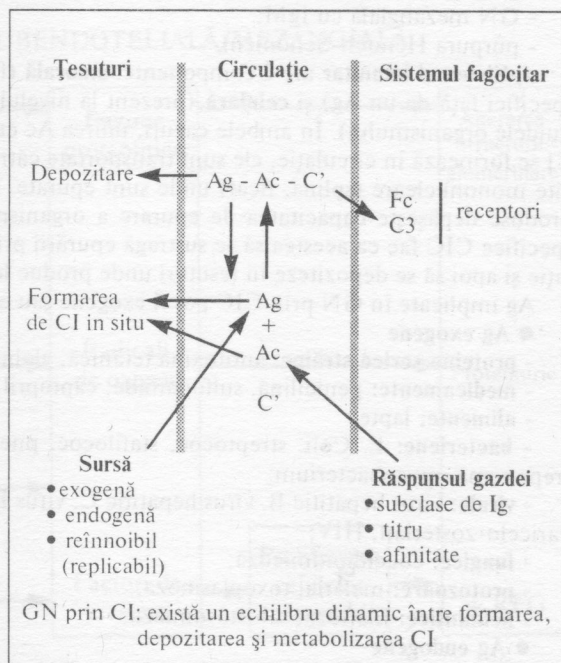
- Metabolismul CIC depinde de mărimea lor: CIC mari sunt rapid îndepărtate din circulație în câteva secunde; CIC intermediare persistă minute-ore, apoi sunt îndepărtate; CIC foarte mici persistă o perioadă mai lungă și timpul lor de dispariție poate să nu difere de al altor proteine din sânge.

- Sinteza Ac începe cu preluarea Ag și prezentarea epitopilor selectați celulelor T; Ag este fagocitat și clivat prin proteoliză în mai multe fragmente; unele din aceste fragmente se asociază cu antigenele CMH din clasa II ale gazdei; complexul CMH II - fragment de Ag este exprimat la suprafața celulelor prezentatoare de Ag, se leagă de un receptor specific de la suprafața acestei celule și inițiază un răspuns imun epitop-specific. Acesta este răspunsul imun normal al gazdei care duce la epurarea Ag exogen. În unele cazuri, răspunsul anticorpice este dereglat, astfel că existența unei proteine endogene care are fragmente structurale identice cu ale Ag exogen duce la formarea de autoAc. Predispoziția genetică influențează clasa (IgM, IgG, IgA) și subclasa (exemplu - IgG1-4) de Ac sintetizat, afinitatea sa pentru epitopul antigenic, timpul de înjumătățire plasmatic, valența, capacitatea de a lega și activa sistemul complement.

- Legarea Ag cu Ac determină formarea unei macromolecule în care se produc modificări conformaționale atât ale Ag, cât și ale Ac, cu descoperirea unor situsuri care pot activa C, se pot lega de receptori celulari sau pot interacționa cu alte proteine. Uneori, secundar modificărilor conformaționale, se descoperă noi epitopi în regiunile Fc sau Fab ale Ac față de care apar noi Ac (exemplu FR = Ac antiIgG); aceștia se leagă de Ac inițial acționând competitiv cu Ag. Această nouă legare modifică din nou capacitatea de a activa C, ca și proprietățile de clearance ale complexului imun.

c. Epurarea din circulație a CIC

Se face în principal de către fagocitele mononucleare din ficat, splină, ganglioni limfatici; aceste celule au la suprafață receptori specifici pentru porțiunea Fc a Ig și pentru C3; după atașare de monocite, CI sunt introduse prin endocitoză în vacuole citoplasmatiche, unde sunt lizate de către enzimele proteolitice lizozomale.



Alte celule (monocite, leucocite PMN, celule glomerulare) captează și catabolizează CI depozitate la nivel tisular (glomeruli, pereții vaselor, piele, articulații, seroase). Monocitele intervin activ în inițierea răspunsului inflamator; după fagocitarea CI, ele eliberează citokine care atrag și stimulează limfocitele. Eritrocitele, având receptori pentru C, pot juca rol de transportor al CI ce conțin C către ficat și splină.

Legarea C de CI activează mononuclearele, cu eliberarea de factori chemotactici și solubilizează CI, care sunt mai ușor fagocitate de mononucleare. Deficiența C este implicată în scăderea clearance-ului CIC din LES și a persistenței lor în țesuturi.

Între formarea, depozitarea și epurarea CI există în mod normal un echilibru constant. Epurarea defectuoasă a CI din circulație sau a celor depozitate tisular reprezintă mecanismul patogenetic al GN prin CI: acest defect ar putea fi cantitativ (producerea unei cantități prea mari de CI care depășește capacitatea sistemelor de epurare) sau calitativ.

d. Mecanismele depozitării tisulare a CI

Depozitarea CI la nivelul filtrului capilar glomerular se datorează anumitor **caracteristici**:

- FSR reprezintă 25% din DC;
- celulele endoteliale prezintă fenestrații prin care proteinele pot ajunge la nivelul MBG;
- pe măsură ce se formează ultrafiltratul plasmatic fără proteine, capilarul glomerular, datorită proprietăților sale de permselectivitate, împiedică trecerea proteinelor în spațiul urinar;
- pe măsură ce ultrafiltrarea avansează în spațiul Bowman, proteinele din lumenul capilar se concentrează; această acumulare favorizează formarea de CI între Ag și Ac existenți, în circulația sistemică, la concentrații mult mai mici.

O multitudine de factori poate influența depozitarea CI la nivel glomerular:

● Factori legați de complexul imun

- cantitatea;
- rata de formare;
- mărimea;
- raportul Ag/Ac;
- Ag - exo- sau endogen cu replicare;
 - valența;
 - conținutul în acid sialic;
 - conținutul în polizaharide;
- Ac - clasa, subclasa, afinitatea, autoanticorpi anti-idiotip;
- „încărcarea” moleculară - Ag, Ac, complex;
- conținutul în C.

● Factori renali

- integritatea structurală;
- fluxul sanguin;
- presiunea intraglomerulară;
- încărcarea electrică a peretelui capilar glomerular;
- receptori (Fc, C3b);
- obstrucția tractului urinar.

● Factori sistemici

- sistemul monocito-macrofagic;
 - sistemic;
 - local (chemotaxie pentru PMN și macrofage).
- hemodinamica;
 - presiunea arterială;
 - turbulența;
 - PG.
- permeabilitatea vasculară;
 - steroizi;
 - amine vasoactive.

- statusul nutrițional;
- aport proteic;
- conținutul dietei în AG;
- statusul hormonal;
- catecolamine;
- DZ.

MBG are încărcătură electronegativă, respingând trecerea moleculelor încărcate electronegativ prin peretele capilarului glomerular și atrăgând pe cele electropozitive, care sunt astfel mai ușor filtrate.

Caracteristicile chimice ale unor molecule (încărcătura electrică, hidrofilie, conținutul în polizaharide, activare după ce se leagă de alte molecule) influențează depozitarea CI în glomerul. Lectinele, cum ar fi concanavalina A, care se leagă de polizaharide, se pot lega de componente similare din structura glomerulului, ducând astfel la „plantarea” de Ag sau Ac.

● Există 4 modalități prin care CI se pot depozita în peretele capilar glomerular sau în mezangiu:

- filtrarea sau sechestrarea mezangială a CI formate în circulație;
- legarea unui Ac circulant de un Ag glomerular sau de un Ag fixat de glomerul;
- interacțiunea dintre un Ag liber și un Ac liber când aceștia ating o concentrație locală critică;

- reacția unui Ag și/sau Ac liber cu CI deja depozitate.

● Epurarea CI depozitate depinde de mai mulți factori:

- legarea C de CI le solubilizează; în stările hipocomplementemice, depozitele imune persistă perioade mai lungi de timp;
- enzime proteolitice eliberate din celulele epiteliale sau mezangiale digeră CI;
- administrarea exogenă de enzime proteolitice poate epura CI;
- infiltrarea locală cu celule fagocitare contribuie la epurarea CI.

e. Mecanismele leziunilor renale

CI depozitate la nivel glomerular și care nu sunt epurate determină un răspuns inflamator. Ele fixează și activează C, cu eliberarea de factori chemotactici; aceștia produc infiltrarea cu leucocite PMN și monocite care, la rândul lor, eliberează enzime proteolitice și radicali de oxigen, care produc leziuni ale capilarului glomerular. CI au și capacitatea de a se lega de receptori specifici de la suprafața mastocitelor, cu eliberarea de amine vasoactive (exemplu - histamină) care cresc permeabilitatea vasculară. Eliberarea de factor agregant plachetar (FAP) crește de asemenea permeabilitatea capilară. Legarea CI de trombocite cu eliberarea de tromboplastină tisulară inițiază coagularea intraglomerulară, ceea ce alterează fluxul sanguin glomerular. Prezența CI crește sinteza unor componente ale metabolismului acidului arahidonic; acești eicosanoizi participă la modificările hemodinamice intraglomerulare. Interacțiunea CI cu monocitele duce la eliberarea de citokine (IL1) care stimulează proliferarea celulelor mezangiale și creșterea sintezei matricei mezangiale. În afară de eliberarea locală de factori chemotactici, activarea C duce la generarea complexului de atac membranar (CAM); CAM se fixează de suprafața celulelor, alterându-le permeabilitatea membranei și ducând la liza lor. Atașarea CAM de celulele epiteliale glomerulare este implicată în patogenia proteinuriei din GN membranoase.

Leziunile imune glomerulare scad FPR și RFG. Depozitarea CI împiedică procesul de filtrare glomerulară prin scăderea suprafeței capilare disponibile sau prin scăderea permeabilității filtrului glomerular. Lezarea MBG, cu pierderea continuității sale, alterează integritatea filtrului capilar și determină pierderea permselectivității și proteinurie. Depunerea CI poate modifica și încărcătura electrică a capilarului glomerular cu transudarea de proteine în spațiul Bowman.

● GN pauciimune (ANCA pozitive)

În grupul GN necrotizante asociate vasculitelor există un subtip caracterizat prin prezența în circulație de Ac anticitoplasmă neutrofilă (ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic

antibodies); acești Ac reacționează cu constituenți ai granulelor lizozomilor primari din neutrofile și cu lizozomi din monocite; în funcție de pattern-ul la IF indirectă, se disting 2 tipuri de ANCA: C-ANCA și P-ANCA, dirijați împotriva proteinazei serice 3 și respectiv, mieloperoxidazei. Patogenia bolilor ANCA (+) nu este cunoscută; leziunile sunt de tip vasculită segmentară cu necroză fibrinoidă și pot varia de la afectare pluriorganică (granulomatoză Wegener, poliangită microscopică) la boală limitată la nivel renal. Caracteristic: lipsesc depozitele imune la nivel glomerular („nefrita pauci-imună“). Studii experimentale speculează că lipsa depozitelor imune s-ar datora clearance-ului rapid al CI în aceste afecțiuni.

IMUNITATEA CELULARĂ ÎN AFECȚIUNILE GLOMERULARE

1. Generalități

Rolul imunității celulare în patogenia GN este încă incomplet cunoscut. În numeroase cazuri de GN, în special în cele proliferative și cu evoluție agresivă, s-a evidențiat, la biopsia renală, infiltrat cu limfocite T activate. Prezența lor, alături de Ig și fibrină, precum și scăderea răspunsului la tuberculină pledează pentru participarea imunității celulare la leziunile glomerulare alături de imunitatea umorală.

Nu există o corelație între numărul și tipul de limfocite T din infiltratul imun și leziunile anatomopatologice, gradul alterării funcției renale, gradul proteinuriei sau prognosticul bolii. În infiltrate există atât CD4+, cât și CD8+, cu predominanța CD4+. În unele GNRP se pot evidenția limfocite T activate care prezintă receptori pentru IL-2; în aceste cazuri, celulele T se corelează cu gradul alterării funcției renale și a numărului de semilune (crescenturi).

În GN experimentale, infiltrarea cu celule T este maximă în primele 1-3 zile de la inducția bolii, apoi diminuează; de aceea, în biopsiile umane, se evidențiază doar un număr mic de celule T intraglomerulare, excepție făcând biopsiile efectuate precoce. Încercările de a stabili rolul limfocitelor T în patogenia GN au eșuat; tratamentele cu Ac antilinfocitari monoclonali sau cu ciclosporină A au fost fără rezultat.

Dintre leucocitele prezente în infiltratul inflamator al GN, cea mai mare proporție este reprezentată de macrofage/monocite. Numărul de macrofage intraglomerulare se corelează cu gradul proteinuriei, dar nu și cu prezența depozitelor imune în glomerul. Macrofagele sunt celulele predominante ale semilunelor (crescenturilor); ele contribuie la formarea crescenturilor prin stimularea căii extrinseci a coagulării.

Atragerea macrofagelor la nivel glomerular este determinată de prezența C (care este chemotactic pentru macrofage), prezența CI (macrofagele se leagă de porțiunea Fc a Ig) sau de prezența produsilor de degradare ai fibrinei.

Rolul major în recrutarea limfocitelor T și a macrofagelor la nivel glomerular îl au moleculele de adeziune ale leucocitelor. Acestea atrag local leucocitele care aderă la endoteliu și produc transmigrarea lor prin bariera endotelială. Exprimarea moleculelor de adeziune la suprafața endoteliului este stimulată de diverși factori locali: IL-1, factorul de necroză tumorală alfa. Moleculele de adeziune cele mai frecvent implicate sunt: moleculele de adeziune intercelulară (MAIC) -1 și -2, moleculele de adeziune celulară vasculară 1 (MACV-1) și moleculele de adeziune leucocitară endotelială-1 (MALE-1 sau E-selectina).

MAIC leagă:

- leucocitele activate prin intermediul unor liganzi specifici (LFA-1 și LFA-2 = leucocyte function associated antigen);

- celulele T, celulele B și monocitele prin molecule de adeziune leucocitare vasculare (ALV-4 = din familia integrinelor care leagă și fibrinonectina).

MALE-1 fixează leucocite activate prin intermediul L-selectinei.

2. Mecanismul leziunilor glomerulare induse de reacțiile imune celulare

Macrofagele produc leziuni tisulare pe mai multe căi:

- eliberarea de enzime proteolitice (colagenaze, elastaze);
- producerea de radicali de oxigen;
- producerea de cantități crescute de metaboliți ai acidului arahidonic (TXA2, eicosanoizi); aceștia produc vasoconstricție cu scăderea RFG.

- producerea de leucotriene C4 și D4 care stimulează proliferarea celulelor mezangiale;
- cel mai important rol: producerea de citokine, în special IL-1 și factor de necroză tumorală alfa (TNF- α).

● **IL-1** este eliberată de macrofage în timpul prezentării Ag celulelor T; produce activarea și proliferarea celulelor T. Alte efecte, la nivel renal, ale IL-1:

- activarea celulelor B;
- stimularea activității celulelor NK (natural killer);
- creșterea producției de citokine (inclusiv IL-1, TNF, IL-2, IL-6);
- activarea celulelor endoteliale cu exprimare de molecule de adeziune și acțiune procoagulantă;
- creșterea activității ciclo și lipooxigenazei;
- creșterea proliferării fibroblastelor și a producției de collagen;
- proliferarea celulelor mezangiale;
- producerea, de către celulele mezangiale, de radicali de oxigen și acid arahidonic;
- creșterea permeabilității vasculare.

● **TNF- α** : induce acțiunea procoagulantă a macrofagelor.

● **IL-6** acționează ca factor de creștere mezangială (putând fi produs și de celulele mezangiale).

- producerea factorului de creștere și transformare-beta (FCT- β) care stimulează expansiunea matricei extracelulare și vindecarea fibroasă a leziunilor, fiind implicat în progresia sclerozei glomerulare.

- macrofagele acționează ca celule prezentatoare de Ag; ele poartă la suprafață molecule MHC din clasa I și II; în asociere cu una din aceste molecule prezintă Ag celulelor T. După ce recunosc Ag, **celulele T**:

- proliferază pe toate clonele și stimulează recrutarea altor leucocite, inclusiv macrofage și celule T citotoxice CD 8+;
- eliberează factori chemotactici pentru macrofage și citokine (IL-2, IL-4 și interferon-alfa) care, la rândul lor, activează macrofagele și sunt mitogenice pentru celulele T, celulele B, alte celule inflamatorii;
- produc un factor de inhibiție a migrării macrofagelor (FIM) care restrânge mișcarea macrofagelor numai la locul inflamației.

Cu excepția GN cu leziuni minime, în toate formele de GN umane s-a evidențiat un număr crescut de celule mononucleare la nivelul interstițiului renal. Modificările morfologice de la nivel interstițial se corelează cu gradul alterării funcției renale și cu prognoza bolii. În timp ce infiltratul de la nivel glomerular este constituit predominant din macrofage, la nivel interstițial există o proporție egală de celule T și macrofage. Există mai multe teorii care încearcă să explice apariția infiltratului interstițial în GN:

- citokine de la nivel glomerular difuzează în sens invers, prin mezangiu, către regiunea hilului, unde induc exprimarea de molecule de adeziune la nivelul endoteliului învecinat;
- citokinele difuzează, prin spațiul Bowman, în regiunile periglomerulare;
- proteinuria însăși poate stimula producerea de către celulele epiteliului tubular de factori chemotactici pentru celulele mononucleare;

ROLUL COAGULĂRII ÎN BOLILE GLOMERULARE ȘI VASCULARE

La nivel glomerular, prezența depozitelor de fibrină poate apărea în două contexte:

- sub formă de **trombi intravasculari** (în capilarele glomerulare și în arteriole) - în sindromul hemolitic uremic, PTT, nefrita de iradiere, eclampsie, IRA post partum, rețetul hiperacut de transplant renal.
- în asociere cu **semilunele extracapilare** - în GNRP.

Activarea sistemului coagulării se poate face pe cale **intrinsecă** (în care toți factorii coagulării prezenți în sânge participă la activarea factorului X) sau **extrinsecă** (în care un factor tisular, similar tromboplastinei, participă la activarea factorului X); activarea factorului X duce la formarea de trombină, care convertește fibrinogenul în fibrină.

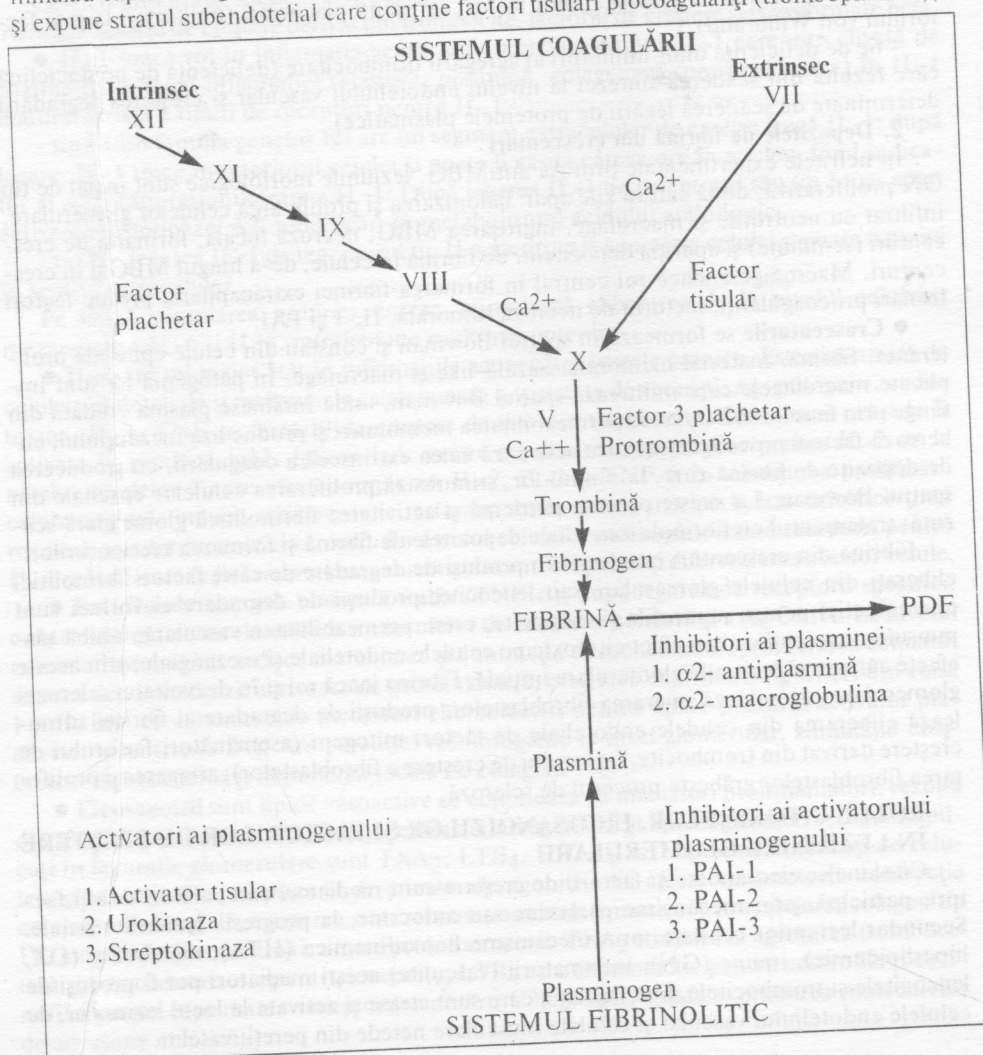
Simultan cu activarea coagulării este activat și sistemul fibrinolitic care îndepărtează depozitele de fibrină; în cadrul acestui sistem, plasminogenul circulant inactiv, sub acțiunea activatorului tisular al plasminogenului și a urokinazei, este convertit în plasmină.

1. Depozitele intravasculare glomerulare de fibrină

a. Reacția Schwartzman generalizată (RSg) reprezintă modelul tipic experimental de tromboză glomerulară. RSg este produsă, la iepuri, prin 2 injecții i.v. de endotoxină, administrate la interval de 24 ore. După circa 4 ore de la cea de a 2-a injecție, în glomeruli apar depozite masive de fibrină care produc necroză corticală; depozitele intraglomerulare de fibrină pot fi prevenite prin administrarea de anticoagulante sau prin producerea unei hipofibrinogenemii prin administrarea de venin de șarpe, ceea ce demonstrează că tromboza glomerulară apare secundar activării sistemului coagulării. Endotoxinele pot activa coagularea prin mai multe mecanisme:

- stimularea directă a cascadei coagulării sau indirectă prin activarea complementului și a sistemului kininic;

- lezarea directă a celulelor endoteliale; pierderea stratului endotelial de la suprafața luminală a capilarelor glomerulare expune MBG (la nivelul căreia se pot agrega trombocitele) și expune stratul subendotelial care conține factori tisulari procoagulanți (tromboplastină);



- lezarea directă a celulelor endoteliale scade exprimarea trombomodulinei care promovează proteinele C și S care inhibă coagularea;

- stimulează sinteza la nivelul celulelor endoteliale, mezangiale și al macrofagelor de factori tisulari: factorul de necroză tumorală, IL-1, factorul agregant plachetar, multimeri largi ai factorului von Willebrand, factorul inhibitor al fibrinolizei (PAI= plasminogen activator inhibitor).

b. În sindromul hemolitic uremic (SHU), prezența depozitelor intravasculare glomerulare de fibrină pare a fi datorată existenței în ser în concentrații crescute a PAI (inhibitor al fibrinolizei), al cărui nivel se corelează cu evoluția bolii; PAI este eliminat prin dializă peritoneală. În patogenia insuficienței renale din SHU sunt implicați mai mulți factori - citokine, endotoxine, neutrofile activate, Ac anticelule endoteliale, medicamente, radiații ionizante - care lezează celulele endoteliale renale, cu generarea locală de factori care promovează coagularea și inhibă fibrinoliza, ducând la tromboza capilarelor glomerulare.

c. În purpura trombocitopenică trombocitopenică, activarea coagulării este un proces dependent de trombocite; microtrombii din PTT sunt formați în special din agregate de trombocite. Activarea coagulării este determinată:

- fie de prezența în plasmă a unor factori agreganți plachetari (multimeri largi ai factorului von Willebrand);

- fie de deficiența unor inhibitori ai agregării trombocitare (deficiența de prostaciclina care rezultă din scăderea sintezei la nivelul endoteliului vascular și creșterea degradării determinate de scăderea legării de proteinele plasmatic).

2. Depozitele de fibrină din crescenturi

În nefritele experimentale prin Ac antiMBG, leziunile morfologice sunt inițial de tip GN proliferativă; după câteva zile apar: balonizarea și proliferarea celulelor glomerulare, infiltrat cu neutrofile și macrofage, îngroșarea MBG, necroză focală, formarea de crescenturi (semilune) și apariția depozitelor de fibrină în celule, de-a lungul MBG și în crescenturi. Macrofagele joacă rol central în formarea fibrinei extracapilare; produc factori tisulari procoagulanți, factorul de necroză tumorală, IL-1 și PAI.

● **Crescenturile** se formează în spațiul Bowman și constau din celule epiteliale proliferante, fibrină, material membrană bazală-like și macrofage. În patogenia lor sunt implicate macrofagele care infiltrază spațiul Bowman, unde întâlnesc plasma exudată din sânge prin fantele MBG, cresc permeabilitatea membranei și produc liza mezangiului; eliberează factori procoagulanți care activează calea extrinsecă a coagulării, cu producerea de depozite de fibrină care, la rândul lor, stimulează proliferarea celulelor epiteliale din spațiul Bowman. La aceste procese participă și activitatea fibrinolitice glomerulară scăzută; tratamentul cu fibrinolitice reduce depozitele de fibrină și formarea crescenturilor.

Fibrina din crescenturi este lizată în produși de degradare de către factori fibrinolitici eliberați din celulele glomerulare sau leucocite; produșii de degradare ai fibrinei sunt chemotactici pentru neutrofile și monocite, cresc permeabilitatea vasculară, inhibă răspunsul imun celular și au efect citotoxic pe celulele endoteliale și mezangiale; prin aceste efecte agravează leziunile glomerulare inițiale. Fibrina joacă rol și în dezvoltarea sclerozei glomerulare; stimulează migrarea fibroblastelor; produșii de degradare ai fibrinei stimulează eliberarea din celulele endoteliale de factori mitogeni (asemănători factorului de creștere derivat din trombocite, factorului de creștere a fibroblastelor); atragerea și proliferarea fibroblastelor grăbește procesul de scleroză.

ROLUL CITOKINELOR, EICOSANOIZILOR ȘI FACTORILOR DE CREȘTERE ÎN LEZIUNILE GLOMERULARE

Citokinele, eicosanoizii și factorii de creștere sunt mediatori care, alături de alți factori, participă, prin mecanisme paracrine sau autocrine, la progresia leziunilor renale. Secundar leziunilor capilare, prin mecanisme hemodinamice (HTA), metabolice (DZ, hiperlipidemie), imune (GN), inflamatorii (vasculite) acești mediatori pot fi produși de leucocitele și trombocitele din circulație care sunt atrase și activate la locul leziunilor, de celulele endoteliului vascular și celulele musculare netede din pereții vaselor.

- Celulele glomerulare, endoteliale, mezangiale și epiteliale sintetizează:
 - citokine: IL-1, IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF- α);
 - eicosanoizi: PGE₂, PGF_{2 α} , PGI₂, tromboxan (TXA₂), acid hidroxicicosatetraenoic -12(AHET-12), AHET-15, lipofuxină A₄ (Lx A₄);
 - factori de creștere: factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorul bazic de creștere a fibroblastelor (bFGF), factorul de creștere și transformare beta (TGF- β), factorul de creștere insulin-like (IGF).

- Efectele lor asupra celulelor glomerulare sunt:
 - proliferare (mezangială, endotelială) - IL-1, IL-6, TNF- α , TXA₂, AHET-12, AHET-15, LTC₄, LTD₄, PDGF, bFGF, IGF, TGF β (la concentrații joase);
 - sinteza matricei extracelulare (mezangiale) - TGF β , IL-1, TNF- α , TXA₂;
 - modificări de structură/contractie (mezangială, epitelială, endotelială) - TXA₂, PGF_{2 α} , LTC₄, LTD₄, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PDGF;
 - exprimarea moleculelor de adeziune (endoteliale, mezangiale) - IL-1, TNF- α , LTB₄;
 - modulare imună (endotelială) - IL-1, TNF- α , LTB₄, interferon.

Cei mai importanți mediatori în patogenia GN sunt: IL-1, IL-6, TNF α , TXA₂, leucotrienele, factorul de creștere derivat din trombocite, factorul de creștere și transformare beta.

● **IL-1** joacă rol în inflamația acută; este secretată ca pro-IL-1 care este clivată de enzime de la locul inflamației (elastază, plasmină, collagenază, proteaze serice) în IL-1 matură. Există 2 tipuri de receptori pentru IL-1:

- tip I (din familia genelor Ig) are un segment extracelular de care se leagă IL-1; după legare, IL-1 trece în interiorul celulei și poate fi găsită câteva ore în nucleu, fiind indicator al activității intranucleare a IL-1. După legarea IL-1 de receptorul său tip I mai apar: activarea fosfolipazei A₂, modificări în metabolismul acidului arahidonic;
- tip II - legarea IL-1 de receptorul tip II o menține la suprafața celulei și poate fi găsită în spațiul extracelular.

Pe lângă stimularea propriei sinteze, stimulează eliberarea de la nivelul celulelor mezangiale a IL-6 și IL-8, interleukine mult mai potente.

● **IL-6** are rol major atât în inflamațiile acute cât și în cele cronice. Este sintetizată de celulele endoteliale și mezangiale ca răspuns la o varietate de agonști: Ag, mitogene, endotoxine, IL-1, TNF- α , factorul de creștere derivat din trombocite. Stimulează celulele B activate să producă IgM, IgG și IgA, crește exprimarea receptorilor pentru IL-2 de la nivelul celulelor T, are efect sinergic cu IL-2, IL-3 și TNF- α în stimularea proliferării celulelor țintă, induce activarea unei esterase serice care participă la liza celulelor țintă mediată prin limfocitele citotoxice. La nivelul celulelor mezangiale există receptori pentru IL-1 și IL-6 care reglează, prin mecanism autocrin, creșterea și diferențierea acestor celule.

● **Factorul de necroză tumorală - alfa (TNF- α)**, după legarea de receptori specifici, crește exprimarea citokinelor, a moleculelor de adeziune celulară și a Ag CMH. La nivelul celulelor mezangiale induce rearanjarea și contractia citoscheletului, proliferarea celulară, sinteza de eicosanoizi, activarea de proteinkinaze, creșterea exprimării Ag CMH din clasa I și II. Induce eliberarea de mediatori chemotactici pentru lipide (factorul activator plachetar, leucotriene B₄). Are potențial rol fibrogenic la nivel glomerular, stimulând creșterea fibroblastelor și depunerea locală de collagen.

● **Eicosanoizii** sunt lipide vasoactive ce acționează ca mediatori proinflamatori; rezultă din oxidarea acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei și lipooxigenazei; cei mai implicați în leziunile glomerulare sunt TXA₂, LTB₄, LTC₄ și LTD₄. Sunt sintetizați de celulele glomerulare ca răspuns la o varietate de agonști. Au efecte vasomotorii: contractia celulelor mezangiale, creșterea sintezei componentelor matricei extracelulare (colagen tip IV, laminină, fibronectină); efecte proinflamatorii: TXA₂ stimulează agregarea trombocitară și este chemotactic pentru leucocite; LTB₄ este chemotactic pentru neutrofile și eozinofile, crește exprimarea receptorilor pentru C3b și IgG, crește exprimarea moleculelor de adeziune celulară.

● **Factorul de creștere derivat din trombocite** este sintetizat de celulele endoteliale și mezangiale sub acțiunea altor factori de creștere și citokine (TNF- α , factorul de creștere și transformare) sau a altor agonisti (angiotensina II, endotelină, trombină, lipoproteine). Induce, la nivelul celulelor mezangiale, proliferare, contracție și stimularea producției altor citokine.

● **Factorul de creștere și transformare beta (TGF- β)** este o citokină obținută în majoritatea celulelor. Stimulează creșterea și diferențierea celulară, sinteza matricei extracelulare; are efecte proinflamatorii și imunosupresive. Este un chemoattractant potent pentru monocite/macrofage și induce exprimarea receptorilor pentru IgG în monocite; stimulează sinteza altor citokine: inhibă proliferarea limfocitelor T și B ca răspuns la stimulii mitogeni. În concentrații scăzute crește proliferarea celulelor mezangiale; în concentrații crescute le inhibă proliferarea.

Rolul citokinelor, eicosanoizilor și factorilor de creștere a fost demonstrat în următoarele afecțiuni glomerulare:

● **Citokine și factori de creștere implicați în diferite boli glomerulare:**

- | | |
|--|---------------------------------------|
| - afecțiuni prin Ac antiMBG | - IL-1, TNF, TGF- β |
| - GN lupică | - IL-1, TNF, IL-6 |
| - GN proliferative, ANCA(+) | - IL-1, TNF, IL-6, PDGF, TGF- β |
| - GN mezangioproliferative Thy 1.1 | - IL-1, PDGF, TGF- β |
| - Nefroza indusă prin adriamicină și puomicină | - IL-1, TNF |
| - nefropatia diabetică | - IL-1, TNF |
| - nefropatia IgA | - IL-6, PDGF |
| - glomeruloscleroză | - IL-1, TNF, PDGF |

● **Afecțiuni renale asociate cu sinteză crescută de eicosanoizi:**

- | | |
|---|---|
| - GN experimentale prin Ac antiMBG | - TXA ₂ , PGE ₂ , PGF _{2α} , EHET-12 și 15, LTB ₄ |
| - Nefropatii membranoase experimentale | - TXA ₂ , PGE ₂ , LTB ₄ |
| - Nefrite mezangioproliferative experimentale | - TXA ₂ , EHET-12, LTB ₄ |
| - GN experimentale prin CIC | - LTB ₄ , TxA ₂ |
| - Nefropatia IgA | - TXA ₂ |
| - Nefropatia lupică | - TXA ₂ , LTB ₄ , LTC ₄ |
| - Rejet de grefă renală | - TXA ₂ , LTB ₄ , LTC ₄ |

Administrarea de inhibitori ai sintezei eicosanoizilor sau antagoniști ai receptorilor lor ameliorează tulburările hemodinamice produse de aceștia la nivel renal. Scăderea sintezei eicosanoizilor se poate face și printr-o dietă prelungită cu preparate marine, dietă care conține cantități mai mari de acid eicosapentaenoic decât de acid eicosatetraenoic (arahidonic); astfel, se înlocuiește acidul arahidonic din membranele celulare cu acid eicosapentaenoic care, metabolizat pe calea ciclo și lipooxigenazei, duce la eliberarea unor eicosanoizi (TXA₃, LTB₅) lipsiți de efectele vasoactive, proagregante și proinflamatorii ale celor rezultați din acid arahidonic. De asemenea, o dietă săracă în acizi grași esențiali inhibă sinteza glomerulară a eicosanoizilor vasoactivi și proinflamatori (TXA₂, LTB₄), datorită depleției glomerulare în macrofage imunocompetente capabile să producă acești eicosanoizi.

ROLUL COMPLEMENTULUI ÎN AFECȚIUNILE GLOMERULARE

Sistemul complement face parte din mecanismele de apărare ale organismului împotriva diverselor agresiuni. Activarea sa, cu rol normal **protector** împotriva leziunilor produse de diferiți factori (infecții, depozite de CI, etc) se poate transforma, în anumite circumstanțe, în factor **agresor**, mediind leziunile renale.

1. Rolul renoprotector al C

● **Protecția împotriva infecțiilor**

Complementul este componenta cheie în apărarea organismului împotriva infecțiilor.

Bacteriile pot leza rinichiul fie **direct** (prin invazie), fie **indirect** prin: formarea de CI în circulație și depozitarea lor la nivel renal sau formarea in situ de CI ce lezează rinichiul; șoc septic cu hipotensiune arterială și ischemie renală consecutivă; CID cu tromboze intrarenale; precipitarea unui sindrom hemolitic uremic. Activarea C în infecții se poate face pe cale clasică sau alternă:

- pe **cale clasică**: Ac IgG specific, direcționat împotriva Ag bacterian, se fixează de C1q urmând cascada căii clasice, cu inserția complexului C5b-9 în peretele bacteriei, ceea ce duce la liza ei; și C3b și C4b fixate pe bacterie îi facilitează fagocitoza de către neutrofile și macrofage care au receptori pentru C3b și C4b;
- pe **cale alternă**: peretele bacterian activează C3.

● **Protecția împotriva leziunilor renale produse de CI**

Pacienții cu deficite ale uneia sau mai multor componente ale C sunt predispuși la dezvoltarea de boli renale prin CI. În cazul deficienței tuturor componentelor C sau a regulatorilor săi, practic riscul de a dezvolta o boală prin CI este de 100%.

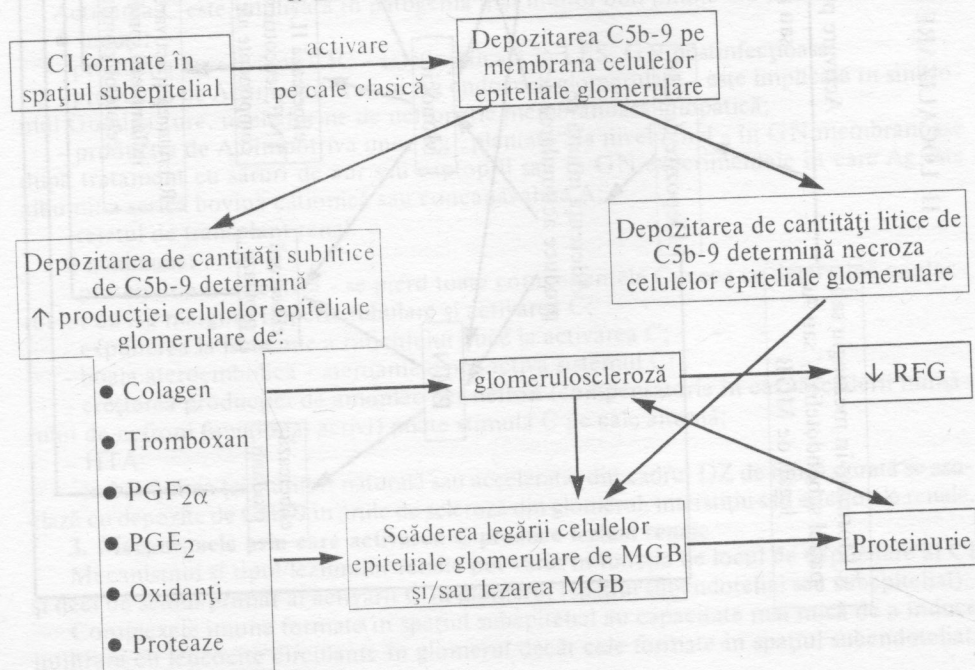
Deficiența componentelor C intervine în producerea leziunilor prin CI prin 2 mecanisme: creșterea predispoziției la infecții și alterarea formării, solubilizării și clearance-ului CI.

- bolnavii cu deficiențe ale componentelor C dezvoltă cu frecvență crescută infecții cu germeni piogeni (stafilococ, streptococ); cei cu deficiențe ale componentelor implicate în porțiunea terminală a căilor de activare au risc crescut de a dezvolta infecții cu germeni din genul *Neisseria*. Infecțiile acute cu germeni piogeni, în special cele cu streptococi nefritogeni din grupul A, determină GN acute postinfecțioase prin CI; infecțiile cronice duc la GNC prin CI.

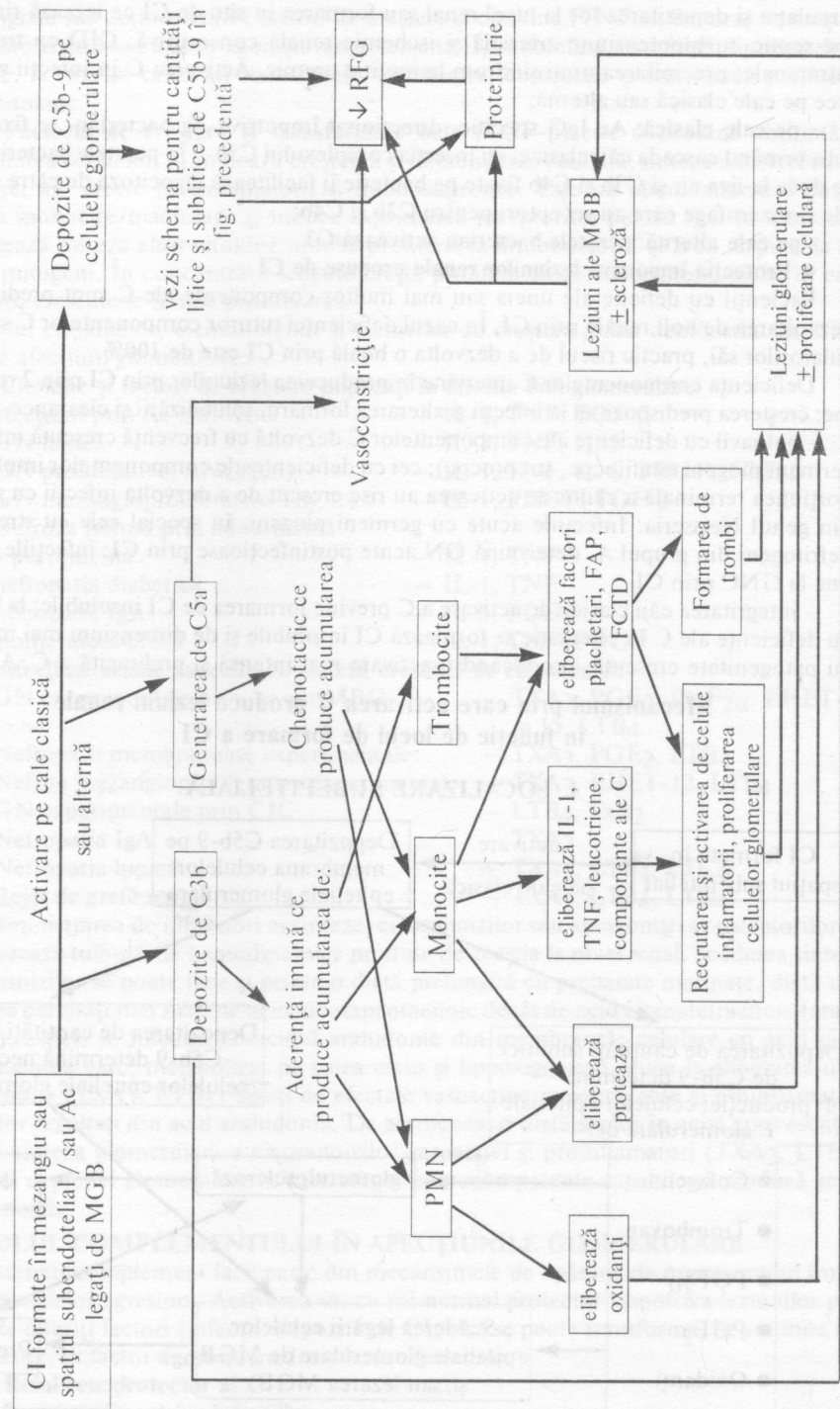
- integritatea căii clasice de activare a C previne formarea de CI insolubile; la bolnavii cu deficiențe ale C în circulație se formează CI insolubile și de dimensiuni mai mari care au patogenitate crescută, producând o activare mai intensă și prelungită a C. Activarea

Mecanismul prin care activarea C produce leziuni renale în funcție de locul de formare a CI

I. LOCALIZARE SUBEPITELIALĂ



II. LOCALIZARE SUBENDOTELIAL ȘI/SAU MEZANGIAL



căii clasice inhibă precipitarea CI prin legarea CI de regiunile Fc ale Ac din CI; prezența CI împiedică interacțiunile Fc-Fc și, ca urmare, împiedică formarea de CI mari, insolubile; în plus, legarea CI de CI duce la activarea C3 convertazei și depozitarea de molecule de C3b și C4b pe Ag și Ac din CI; depozitarea lor scade și ea interacțiunea Fc-Fc; C3b depozitat pe Ac scade legătura Ag-Ac, ceea ce reduce dimensiunile CI și îi crește solubilitatea; C3 convertaza poate fi activată de depozitele de C3b, ceea ce activează și calea alternă.

Allotipul componentelor C influențează capacitatea căii clasice de a inhiba precipitarea CI; ex. allotipul C4A3 este mai eficient decât allotipul C4B1 în inhibarea precipitării CI.

Este important și tipul de Ac din CI; prezența unui factor reumatoid IgM scade capacitatea C de a inhiba precipitarea CI; Ac IgG4, care nu activează calea clasică a C, scade capacitatea Ac IgG1 de a activa C.

Mecanismul prin care deficiența C produce leziuni renale prin CI nu este cunoscut, dar influențează locul de depozitare a CI formate în circulație. În GN experimentale prin CI, depleția C se însoțește de depozitarea de CI mari în spațiul subendotelial; repleția C se însoțește de o cantitate mai mică de CI depozitate în glomerul, iar depozitarea lor se face subepitelial. Este posibil ca depozitele imune subepiteliale să fie rezultatul, cel puțin parțial, al depozitelor subendoteliale; acestea se dezassemblează și trec în spațiul subepitelial, unde se reassemblează.

Activarea C interferează cu depozitarea CI formate în circulație și nu cu a celor formate in situ.

Activarea alternă a C solubilizează agregatele insolubile de CI; aceasta protejează împotriva bolilor renale prin CI prin mobilizarea din glomerul a CI înainte ca acestea să se agrege în complexe mai mari care produc leziuni renale prin depozitare; solubilizarea se produce prin intercalarea C3b în complexul imun, ceea ce scade interacțiunea Fc-Fc și legarea Ag cu Ac. Depleția C întârzie epurarea CI din capilarele glomerulare și peritubulare.

Complementul mediază legarea CIC de eritrocite, care le transportă către macrofagele din ficat și splină. În lipsa C, CI, incapabile să se lege de eritrocite, vor fi atrase și depozitate în organele vulnerabile, rinichiul fiind unul din acestea.

2. Rolul agresor al C la nivel renal

Activarea C este implicată în patogenia mai multor boli imune sau nonimune:

● imune:

- producția excesivă de CIC - este implicată în LES, GN postinfecțioase;
- producția de Ac împotriva unor Ag endogene glomerulare - este implicată în sindromul Goodpasture, unele forme de nefropatie membranoasă idiopatică;
- producția de Ac împotriva unor Ag „plantate” la nivel renal - în GN membranoase după tratament cu săruri de aur sau captopril sau în GN experimentale în care Ag este albumina serică bovină cationică sau concanavalina A;
- rejetul de transplant renal.

● nonimune:

- proteinuria neselectivă - se pierd toate componentele C, ceea ce determină contactul lor cu Ag marginii în perie tubulare și activarea C;
- expunerea la ischemie a rinichiului duce la activarea C;
- boala ateroembolică - ateroamele pot activa sistemul C;
- creșterea producției de amoniac per nefron (compensatorie în cazul scăderii numărului de nefroni funcțional activi) poate stimula C pe cale alternă;
- HTA;
- îmbătrânirea țesuturilor, naturală sau accelerată, din cadrul DZ de lungă durată se asociază cu depozite de C5b-9 în ariile de scleroză din glomerul, interstițiu sau arteriolele renale.

3. Mecanismele prin care activarea C produce leziuni renale

Mecanismul și tipul leziunilor renale pot varia în funcție de locul de depozitare al CI și deci de sediul primar al activării C în glomerul (spațiul subendotelial sau subepitelial).

Complexele imune formate în spațiul subepitelial au capacitate mai mică de a induce infiltrare cu leucocite circulante în glomerul decât cele formate în spațiul subendotelial,

mezangiu sau MBG; aceasta se datorează faptului că C5a generat de activarea C are un chemotactism mai mare pentru leucocitele PMN și monocite atunci când activarea C are loc în spațiul subendotelial sau mezangiu.

4. Dozarea componentelor C este folosită pentru diagnosticul sau evaluarea prognosticului bolilor prin CI. **CH50** este indicator global al activării clasice a C (de la C1 la C8) și poate fi folosit pentru monitorizarea modificărilor C. **C3** și **C4** se modifică în paralel în activarea clasică; în activarea alternă, C4 este normal și C3 este scăzut.

Bolile imune care evoluează cu hipocomplementemie și pattern-ul acesteia sunt enumerate în tabelul următor:

Boala	Pattern-ul hipocomplementemiei
• LES • GNMP tip I	C3 și C4 scăzute proporțional C3 scăzut mai mult decât C4 (datorită C3 nephritic-factor)
• Crioglobulinemia - tip I, III - tip II • GN din infecții cronice (ex. endocardită) • GN postinfecțioase (ex. GN poststreptococică) • Altele: vasculite, LES indus medicamentos, hipersensibilitate la droguri, neoplazii tratate cu chimioterapice cu formarea de CI, boli tiroidiene asociate cu GN, by pass jejunoileal cu vasculită, boli limfoproliferative cu limf. B și cu formare de CI	C3 și C4 scăzute proporțional C4 scăzut mai mult decât C3 C3 și C4 scăzute proporțional C3 scăzut mai mult decât C4 C3 și C4 scăzute proporțional

• Aceste afecțiuni trebuie diferențiate de boli sau condiții nonimune care pot produce hipocomplementemie:

- boala ateroembolică (scade C3 +/- C4); hipocomplementemia este tranzitorie, apărând numai în timpul embolizării active;
- septicemia severă cu șoc septic (scad C3, C4);
- sindromul hemolitic uremic (scade C3 +/- C4);
- pancreatita acută (scad C3 și C4); hipocomplementemia dispare în câteva zile;
- malnutriția severă (scad C3, C1q; C4 este normal);
- boli hepatice severe (scad C3, C4; C1q este normal);
- deficiența congenitală de C4 (C3 este normal); apare cu frecvență crescută în LES.

Trebuie subliniat că un pacient cu o boală imună prin CI în perioada de activitate poate dezvolta una din afecțiunile nonimune de mai sus; recunoașterea lor este esențială pentru decizia terapeutică.

Nu toate afecțiunile mediate prin CI se însoțesc de hipocomplementemie; în acest grup sunt incluse: GN membranoasă, purpura Henoch-Schönlein, nefropatia cu IgA, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener, GN imunotactoidă, glomerulopatia C1q. Absența hipocomplementemiei în aceste boli se datorează numărului mai mic de Ac implicați în procesul patogen.

• Unele stări fiziologice (sarcină) sau patologice (infecții, boli inflamatorii cronice - poliartrita reumatoidă, vasculite) se însoțesc de **creșterea nivelului seric al C**; coexistența lor cu o boală activă prin CI poate contracara scăderea C de cauză imună și îngreuiază diagnosticul. Ex: un C seric normal la o gravidă cu LES este indicator de boală activă.

C. IMUNOPATOGENIA BOLILOR TUBULOINTERSTIȚIALE

O serie de boli tubulointerstițiale sunt produse prin mecanisme imune, celulare sau umorale:

● Mecanism celular:

- Nefrite tubulointerstițiale primitive;
 - NTI induse de medicamente (β -lactamine, AINS, sulfamide);
 - NTI infecțioase;
 - boala chistică a medularei;
 - PNC obstructivă;
 - hidronefroză;
 - NTI idiopatice.
- GN progresive;
- Rejet de transplant renal.

● Mecanism umoral:**- Asociat cu Ac antiMBT**

- transplant renal;
- NTI induse de medicamente (metilicilină, fenitoin);
- boli primitive ale MBT;
- boli primitive ale MBG.

- Asociat cu complexe imune:

- LES;
- sindrom Sjögren;
- crioglobulinemia mixtă esențială;
- NTI idiopatică;
- GN progresive.

Procesul imun care conduce la leziuni tubulointerstițiale poate fi împărțit în 3 etape distincte:

- exprimarea, prelucrarea și prezentarea Ag și răspunsul, genetic determinat, al organismului la aceste Ag (inducția răspunsului imun);
- modulare cantitativă/calitativă a răspunsului imun, odată inițiat prin activarea celulelor T, a citokinelor derivate din ele sau prin Ac antiidiotipici;
- căile efectorii de producere a leziunilor tubulointerstițiale.

1. Inducția răspunsului imun

Ag țintă la nivel tubulointerstițial pot fi **Ag native**: componente ale MBT, Ag din marginea în perie a TCP, proteina Tamm-Horsfall din TCP sau **Ag nonnative**, solubile, atrase și „plantate” la nivel tubulointerstițial. Pentru a induce un răspuns imun, sunt necesare anumite condiții:

- susceptibilitatea, genetic determinată, deci diferită de la un organism la altul, de a exprima Ag;
- Ag trebuie să fie imunologic vizibil limfocitelor circulante; acest lucru necesită ca el să nu fie sechestrat în zone imunologic privilegiate. Atât timp cât Ag sunt sechestrate în aceste zone, ele sunt tolerate de organism; lezarea țesuturilor, cu „descoperirea” acestor zone, duce la vizualizarea Ag și apariția răspunsului imun;
- epitopul țintă al Ag trebuie să fie exprimat împreună cu determinanții complexului major de histocompatibilitate (CMH clasa II pentru prezentarea Ag celulelor T CD4+ și clasa I pentru prezentarea celulelor T CD8+). În acest proces sunt implicate citokinele care stimulează exprimarea moleculelor CMH la suprafața celulelor tubulare.

2. Imunitatea umorală

Ac produc lezarea celulelor tubulare renale fie prin efect toxic direct, fie prin formarea de CI; în bolile tubulointerstițiale, depozitele de Ac sau CI se asociază cu infiltrat interstițial cu monocite. Ag care pot determina un răspuns imun umoral pot fi componente ale MBT, produse ale celulelor tubulare renale, Ag de suprafață, alte Ag solubile.

● Cea mai studiată reacție imună umorală este cea **prin Ac anti-MBT**. Anticorpii de tip IgG se formează în circulație și se depun linear la nivelul MBT; activează, pe cale alternă, C (în depozitele imune există și C3) care, prin efectele sale chemotactice, duce la apariția infiltratului interstițial cu PMN, mononucleare, celule gigante și C3. Prezența celulelor mononucleare demonstrează că Ac anti-MBT se pot comporta ca o verigă de legătură între răspunsul imun umoral și cel celular, prin reacții imune citotoxice Ac-mediate.

Concentrația de amoniac din interstițiu, care este crescută în boile renale cronice, poate, de asemenea, activa C; activarea NH_3 -indusă a C este unul din mecanismele care interîn inflamația interstițială în IRC.

Antigenul implicat în nefropatiile interstițiale umane prin Ac anti-MBT este 3M-1; a fost demonstrat în nefropatiile interstițiale medicamentozase (metilicilină). După transplant renal, s-a demonstrat prezența depozitelor de Ac anti-MBT; aceste depozite reflectă expri-marea polimorfă a Ag umane tubulointerstițiale, dar nu sunt importante pentru funcio-nalitatea grefei.

● Mai frecvente decât NI prin mecanism primar umoral, în patologia umană apar **ne-frite interstițiale mediate prin CI** ca un fenomen de acompaniament al glomerulopatiilor cu patogenie prin CIC (din LES, sindrom Sjögren, crioglobulinemie mixtă, vasculite); în aceste afecțiuni, la nivel interstițial, apar depozite de CI și C, infiltrat cu mononucleare și, obligatoriu, depozite imune la nivel glomerular. Mai multe **mecanisme** par a fi implicate: - saturarea sedilor glomerulari de depozitare cu depozitarea CI la nivel tubulointerstițial; - reactivitate încrucișată între epitopii Ag glomerulari și interstițiale; - inducerea unei stări de autoimunitate generalizată în care apar răspunsuri imune la multiple Ag ale selfului.

3. Imunitatea celulară

În modelele experimentale, rolul limfocitelor T a fost studiat în afecțiunile prin Ac anti-MBT; Ag ȳntă din MBT, 3M-1, produs de celulele epitelului TCP, determină acti-varea celulelor T helper specifice $\text{CD}4+$ (Th); aceste celule nu sunt direct nefritogene; ele sunt răspunzătoare atât de răspunsul imun umoral (Ac anti-MBT), cât și de stimularea diferențierii și proliferării celulelor T efectoare antigen-specifice $\text{CD}8+(\text{Te})$; celulele Te mediază leziunile renale fie prin efect citotoxic direct, fie în cadrul unui răspuns de hi-persensibilitate, prin recrutarea de macrofage și fibroblaste activate. Influența celulelor Th asupra diferențierii celulelor Te este mediată de o proteină antigen-specifică derivată din celulele Th numită ThF; aceasta leagă Ag (3M-1) și este recunoscută atât de Ac antiCMH clasa II, cât și de Ac antireceptor celular T; ThF reprima transcripția și secreția collagen-ului tip IV din membranele bazale ale epitelului tubular, fiind răspunzătoare de atrofia tubulară și fibroza interstițială apărute în evoluția nefropatiilor tubulointerstițiale.

Cele 2 clone de celule Te, cu efect citotoxic și cu răspuns de tip hipersensibilitate întârziată, determină leziuni diferite:

- **leziunile citotoxice** sunt mai difuze și constau în dilatație și atrofie tubulară, fără infil-trat inflamator.

- Aceste diferențe sunt determinate de tipul de citokine derivate din celulele Te. În hi-persensibilitatea întârziată, interacțiunea celulelor Te cu parenchimul renal duce la elibe-rarea de citokine proinflamatorii care activează macrofagele și recrutează alte celule inflamatorii la nivelul leziunilor. Pe de altă parte, eliberarea de proteine citolitice ca per-forina sau esteraze serice de către celulele Te citotoxice induce agresiune celulară tubu-lară directă.

Imunitatea celulară este mecanismul patogenie principal al majorității nefropatiilor tubulointerstițiale acute sau cronice la oameni; Ag exogene sau endogene nonrenale „plăntate” sau atrase în interstițiu sau Ag native renale servesc ca țintă.

Bibliografie

- Brenner BM, Rector FC Jr: *The Kidney*, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996
- Ciocâlțu AI: Microscopia cu imunofluorescență în pielonefrita cronică litiazică. Comunicare la primul congres național de nefrologie, București, 1993
- Connaissance elementaires d'immunologie - Aide Memoire pour l'etudiants des DCEM I, 1986
- Couser WG: Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int.* 44, 1993
- Davison AM: *Nephrology*, Balliere Tindall, London, 1988
- Edelman CM: *Pediatric Kidney Disease*, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992
- Falk RJ: ANCA- associated renal disease. *Kidney Int.* 38, 1990
- Gallins JJ, Goldstein IM, Snyderman R: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York, 1992
- Gluhovschi Gh, Georgescu L, Barbu N: *Imunopatologia bolilor renale*, Editura Academiei Române, București, 1988
- Greenberg A: *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994
- Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: *The Principles and Practice of Nephrology*, Mosby-Year Book, 1995
- Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, Marcel Dekker, New York, 1992
- Massry S, Glasscock R: *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, 1995
- Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* 35, 1989
- Roitt IM, Brostoff J, Male DK: *Immunologie fondamentale et appliquée*, Medsi, Paris, 1985
- Ross GD: *Immunobiology of the Complement System*, Harcourt Brace Jovanovich, Boston, 1986
- Rovin BH, Schreiner GF: Cell-mediated immunity in glomerular disease. *Annu Rev Med* 42, 1991
- Stites DP, Terr A, Parslow TG: *Basic and Clinical Immunology*, ed 8, 1994
- Wilson CB: Immunologic aspects of renal diseases. *JAMA* 268, 1992
- Wilson CB: *Nephrology*, Churchill Livingstone, New York, 1979

capitolul 4

SEMIOLOGIA BOLILOR RENALE ȘI ALE TRACTULUI URINAR

Alexandru Ciocâlțeu, Dan Georgescu, Ion Ioan Costică

I. ANAMNEZA ȘI ISTORICUL BOLILOR RENALE

Rinichiul este un organ retroperitoneal, greu de investigat prin examen fizic. Anamneza are o importanță deosebită pentru orientarea asupra suferinței aparatului renourinar, a sediului și naturii afecțiunii respective.

1. Vârsta și sexul

- Datorită particularităților genitourinare, sexul feminin este mai frecvent afectat de infecții urinare joase; evoluția ascendentă a fenomenelor infecțioase va fi factorul determinant al instalării pielonefritei cronice și, eventual, al insuficienței renale cronice;

- Diagnosticarea unei insuficiențe renale cronice la o persoană de sex feminin indică pielonefrita cronică drept posibilă cauză.

- Incidența crescută a sindromului migrenos și abuzul secundar de analgetice care conțin fenacetină explică frecvența crescută a nefropatiei fenacetinice la femei.

- Insuficiența renală acută la femeile de vârstă sexuală are deseori drept cauză un avort toxico-septic.

- Bărbații tineri cu infecții urinare joase au ca element de întreținere o prostatită cronică, urmare a unei uretrite incorect tratate.

- La vârstnici, infecția urinară joasă survine pe fondul unei uropatii obstructive (stricături uretrale, adenom sau adenocarcinom de prostată);

Nu trebuie uitat că orice afecțiune reno-urinară survenită la o persoană vârstnică se adaugă unor leziuni de nefroscleroză care încep să devină evidente după vârsta de 40 ani și sunt certe după 60 ani; la vârstnici este evidentă și o reducere a capacității rinichiului de a se adapta la modificările volemiei, electrolitemiei etc., induse de afecțiuni extrarenale.

- La copii, indiferent de sex, diagnosticarea infecției urinare pune în discuție existența unor anomalii congenitale ale tractului urinar.

- Glomerulopatiile acute sunt mai frecvente la bărbații tineri.

2. Domiciliul

Bolnavii născuți sau domiciliați în nordul Olteniei (județul Mehedinți) au, uneori, ca substrat al insuficienței renale cronice, nefropatia balcanică.

3. Profesia

- Ingestia (expunerea) la plumb, tetraclorură de carbon, mercur, fosfor, arsenic, săruri de aur poate produce leziuni glomerulare, interstițiale acute sau cronice.

- Persoanele cu efort intelectual deosebit la locul de muncă sunt consumatoare cronice de analgetice (nefropatia fenacetinică a fost denumită și „nefropatia ceasornicarilor“).

- Efortul fizic intens și de durată, expunerea la temperaturi înalte - exemplu, oțelari - ar putea explica frecvența crescută a litiazei urinare.

- Expunerea la frig și umezeală favorizează apariția nefritelor „à frigori”, de tranșee, de campanie“.

4. Alimentația

Abuzul de proteine predispune la litiază urică; abuzul de vegetale - la litiază oxalică; oligopozii au o incidență crescută a litiazei urinare.

A. PRINCIPALII FACTORI ETIOLOGICI AI NEFROPATIILOR

1. Antecedentele personale fiziologice

Se va insista asupra numărului și evoluției sarcinilor, dacă au prezentat edeme, valori crescute ale presiunii arteriale; HTA și proteinuria apărute în primul trimestru de sarcină se datorează agravării unei nefropatii preexistente, iar în trimestrul trei anunță preeclampsia.

O infecție urinară joasă trenantă, rebelă la tratament, apărută la o bolnavă cu sterilitate primară sugerează diagnosticul de tuberculoză urogenitală.

Avorturile repetate, meno-metroragiile pot fi, uneori, singurele semne ale unei insuficiențe renale cronice care evoluează insidios.

Dismenoreea poate fi simptom asociat unei infecții anexiale care întreține o infecție urinară joasă.

2. Antecedentele personale patologice

a. Boli infecțioase acute

Amigdalitele acute produse de streptococii din grupa A - ca și faringitele acute, scarlatina, ectima, erizipelul - se întâlnesc în antecedentele apropiate ale bolnavilor cu glomerulonefrită acută, precedând cu 10-21 zile debutul bolii; când nu există acest interval liber între afecțiunea infecțioasă și debutul bolii, este vorba de o acutizare a unei glomerulonefrite cronice.

Infecțiile streptococice sau nestreptococice cu altă localizare - otite, sinusale, dentare, pulmonare etc. - pot fi, de asemenea, cauza unor glomerulopatii.

La un bolnav cu insuficiență renală cronică, dacă etiologia este incertă, existența în antecedente a unor infecții streptococice sugerează probabilitatea unei glomerulonefrite cronice ca afecțiune de fond.

Bolile produse de rickettsii, pararickettsii, protozoare și virusuri sunt astăzi incriminate tot mai des în geneza bolilor renale.

b. Boli infecțioase cronice

Infecțiile de focar pot fi cauza apariției/accelerării evoluției unei glomerulopatii.

Supurațiile cronice (pulmonare, bronșice, osoase) sunt generatoare de amiloidoză.

Bolnavii cu tuberculoză activă pot instala insuficiență renală acută datorită tratamentului cu rifampicină; bolnavii cu tuberculoză pulmonară în antecedente pot instala o tuberculoză renală.

c. Substanțele toxice (plumbul, mercurul, cromul, fosforul, arsenicul, tetraclorura de carbon etc.), unele **medicamente** (sărurile de aur, barbituricele etc.) produc leziuni renale acute sau cronice, clinice sau subclinice. Folosirea în exces a laptelui și a alcalinelor (în tratamentul „istoric” al bolii ulcerose) produce sindromul „milk-alkali”.

d. Boli cardiovasculare

(1) Hipertensiunea arterială esențială se poate „renaliza” („nefroscleroza hipertensivă”), căpătând o evoluție malignă: hipertensiunea arterială poate fi unic semn al unei afecțiuni renale acute sau cronice (HTA parenchimatoasă); hipertensiunea arterială se poate datora unei stenoze a arterei (arterelor) renale.

(2) Leziunile aterosclerotice sunt responsabile de reducerea clearance-ului de creatinină la vârstnici; stenoza arterei renale la vârstnici este cauzată de leziuni ateromatoase.

(3) Valvulopatiile - bolnavii valvulari care supraadaugă tabloul unei endocardite bacteriene pot prezenta lezare concomitentă a rinichiului de tip glomerulonefritic sau embolic.

(4) Insuficiența cardiacă congestivă evoluează cu proteinurie mică; funcția rinichiului este la limită, putând fi decompensată hemodinamic - exemplu prin administrare de AINS.

(5) **Hipotensiunea arterială** - indiferent de etiologie - produce oligurie și grade variabile de insuficiență renală acută (de la azotemie extrarenală până la necroză tubulară acută) în funcție de persistența și intensitatea hipotensiunii.

e. Boli pulmonare

Frecvența mare a afecțiunilor intercurrente bronhopulmonare face ca, deseori, boli renale subclinice (de la glomerulopatii cronice la insuficiență renală cronică severă) să devină clinice în acest context. Supurațiile bronhopulmonare produc amiloidoză.

Hemoptiziile în antecedentele îndepărtate pot sugera o tuberculoză pulmonară care poate fi corelată cu un posibil tablou actual urinar sugestiv pentru tuberculoză renală; hemoptiziile în antecedentele apropiate sau concomitente cu un sindrom nefritic acut sugerează diagnosticul de sindrom Goodpasture.

f. Bolile digestive

Gastroenterocolitele acute, sindromul piloric pot produce un sindrom de insuficiență renală acută prin hipovolemie și diselectrolitemie.

Hepatopatiile cronice se pot însoți de litiază oxalică.

g. Boli sistemice

Diabetul zaharat poate fi un factor favorizant al unei infecții urinare - inițial prin glicozurie, apoi și prin neuropatie diabetică; după mai mulți ani de evoluție se instalează glomeruloscleroza diabetică; asocierea leziunilor interstițiale, glomerulare, vasculare realizează „rinichiul diabetic” (nefropatia diabetică).

Lupusul eritematos sistemic lezează rinichiul în stadiile finale ale bolii; excepțiile, frecvente, sunt reprezentate de cazurile în care, în fața unei glomerulopatii atipice la o femeie tânără, diagnosticăm boala lupică.

Mielomul multiplu afectează rinichiul prin depunere interstițială de lanțuri ușoare sau/și calciu.

h. Boli endocrine

Hiperparatiroidismul, adesea ignorat, produce calcificări ale parenchimului renal (nefrocalcinoza); bolile renale ajunse în stadiul de insuficiență renală cronică pot fi responsabile de hiperparatiroidism secundar sau terțiar. Boala Addison, în perioadele ei de acutizare, se poate însoți de insuficiență renală acută funcțională.

Glucocorticoizii - folosiți frecvent în glomerulopatii, transplant renal - pot da fenomene de hiperkorticism sau de insuficiență suprarenaliană acută la sistarea bruscă a corticoterapiei.

i. Altele

În antecedentele personale patologice ale renalilor putem întâlni boli de sânge, transfuzii incompatibile, traumatisme cu zdrobiri de țesuturi, embolii și tromboze ale vaselor renale, obstacole pe căile de excreție, sarcoidoză, crioglobulinemii, gută, fibroză retroperitoneală etc.

3. Antecedentele heredocolaterale

(1) Este descrisă posibilitatea transmiterii familiale a anomaliilor renale de formă, număr și sediu, a rinichiului polichistic și a unor nefropatii tubulare (sindromul Toni-Debré-Fanconi), diabetul fosfaturic, cistinuria - lizinuria familială, diabetul insipid nefrogen, acidoza renală idiopatică, a litiazei renale (predispoziție de boală și obiceiuri alimentare similare), a tuberculozei renale și a glomerulonefritelor acute (datorită focarelor de contaminare din familie, colectivități etc.)

(2) **Autosomal recesiv** se transmit boala medulară chistică, cistinoza.

(3) **Autosomal dominant** se transmit polichistoza renală, acidoza renală de tip distal, sindromul Alport, osteo-onico-distrofia ereditară, glicozuria renală, glicinuria, hiperprolinemia.

(4) **Bolile renale corelate cu anomalii ale cromozomului X** sunt boala Fabry, diabetul insipid, rahitismul hipofosfatic, sindromul oculo-cerebro-renal Lowe.

B. PRINCIPALELE SIMPTOME ȘI SEMNE CARE INDICĂ SUFERINȚA APARATULUI URINAR

Durerea, tulburările de diureză și de micțiune, hematuria, piuria, proteinuria și edemul renal reprezintă semnele și simptomele majore ale semiologiei reno-urinare.

I. Durerea

a. Caracteristici - este un simptom inconstant, uneori unică modalitate de exprimare a unei afecțiuni nefrologice, alteori lipsind până la instalarea sindromului de insuficiență renală cronică. Relativ frecvent durerea lombară este corelată cu o eventuală afecțiune a coloanei vertebrale, afecțiunea renală - pielonefrită cronică, glomerulonefrită cronică - nefiind diagnosticată.

Durerea de origine renourinară are intensitate variabilă, localizare lombară (colică renală și durere necolicativă) sau/și pe traiectul ureterului, pelviperineală și vezicală.

b. Durerea lombară - poate avea caracter colicativ sau necolicativ.

(1) Colica renală (nefretică)

(a) Caracteristici - evoluează în funcție de dilatația reno-ureterală și de rapiditatea instalării obstrucției. Este declanșată adesea de trepidații, eforturi fizice, mers rapid, cure hidrominerales etc.

- Durerea are sediul lombar, la nivelul unghiului costomuscular, unilateral, cu iradiere de-a lungul ureterului respectiv spre hipogastriu și organele genitale externe.

- Debutul este brusc, ca durere continuă cu intensificări paroxistice, având durata de ore sau zile; unghiul costolombar reprezintă de obicei atât punctul de plecare, cât și zona de maximă intensitate a durerii. Rareori este localizată numai în zonele de iradiere.

- Uneori colica nefretică poate avea ca semne premonitorii o jenă dureroasă lombară sau tulburări de micțiune.

- Durerea este violentă, insuportabilă, ca o sfâșiere, exacerbată prin palpare, tuse, inspir profund sau strănut. Uneori iriază bilateral datorită difuzării în centrii medulare și transmiterii ulterioare prin nervii abdominali și genitocrurali. Sediul durerii arată localizarea și eventuala deplasare pe ureter a obstacolului.

- Bolnavul este neliniștit, agitat, palid, transpirat, negăsind o poziție antalgică (deosebindu-se astfel de bolnavul cu abdomen acut, iritație peritoneală, care stă nemișcat).

- Durerea se accentuează în cazul inspirului profund, al tusei, strănutului, palpării lojei renale. Rinichiul respectiv se palpează cu dificultate datorită contracturii antalgice lombare: la nivelul unghiului costomuscular se evidențiază hiperestezie cutanată.

- Când materialul obstructiv a trecut de strâmtoarea superioară a ureterului și s-a oprit la cea inferioară, durerea debutează abdominal anterolateral, în vulvă sau testiculul ipsilateral.

- Când obstrucția s-a produs la nivelul joncțiunii ureterovezicale vor apărea simptomele de iritație a trigonului: polachiurie, tenesme, durere uretrală, disurie; simptomatologia sugerează o cistită acută. O cistită acută rebelă ne va sugera și posibilitatea unui calcul inclavat la nivelul joncțiunii ureterovezicale. Fenomene polachidisurice pot însoți oricum colica nefretică, putând precede colica - ceea ce ne face să suspectăm o pielocistită acută drept cauză a colicii nefretice - sau se pot adăuga colicii prin favorizarea infecției de către stază.

- Pe lângă tulburările de micțiune poate surveni și oligurie (numită clasic „prin mecanism reflex”); oliguria adevărată apare în colica pe rinichi unic; pseudooliguria se datorează hipersudorației, eventualei ingestii scăzute de lichide și modificărilor hemodinamice intrarenale corelate cu intensitatea durerii și a discriiniei de acompaniament.

- Colica renală este de regulă apiretică, diferențiindu-se de alte dureri colicative (exemplu - colica biliară); febra se datorează unei infecții urinare care, așa cum am menționat, precede sau urmează colica. Durerea poate fi uneori calmată prin aplicarea lombară de căldură.

- Durata colicii renale este de câteva ore, rar zile, caracteristică fiind recrudescența paroxistică.

- Sunt descrise forme atipice, pseudochirurgicale de colică nefretică - pseudoapendiculare, pseudoileală.

● Caracterile clinice obișnuite ale colicii nefretice necomplicate sunt: afebrilitate, bradicardie, urini limpezi, oligurie, presiune arterială normală.

(b) Manifestări extrarenale - conexiunea T10-T12-L1-L2 prin care este innervat rinichiul de către nervii vagi face ca durerea să se însoțească adesea de manifestări reflexe, extrarenale:

● **digestive** - greață, vărsături, crampe, meteorism (care accentuează durerea), ileus paralic; ● **cardiovasculare** - bradicardie (ceea ce o deosebește de colica biliară sau alte dureri

intense care evoluează cu tahicardie), crize anginoase, polipnee, paloare, transpirații, hipotensiune arterială, colaps;

● **neurologice** - delir, convulsii (frecvente mai ales la bolnavii febrili).

(c) Cauzele colicii renale

● Anamneza ne oferă elemente semnificative asupra cauzei colicii nefretice: se va insista asupra unei uretrite în antecedentele îndepărtate, a unor tulburări de micțiune preexistente, dacă bolnavul este sau nu un vechi eliminator de calculi, dacă a suferit o intervenție pe tractul renourinar, dacă a fost sondat vezical, dacă a suferit o imobilizare prelungită sau i s-a administrat mult timp calciu, dacă se află în evidență și tratament pentru o hemopatie malignă sau un neoplasm, dacă este diabetic sau mare consumator de analgetice care conțin fenacetină, antecedente de tuberculoză pulmonară și polachiurie predominant nocturnă instalată recent etc.

● Cauza cea mai frecventă a colicii renale este litiaza reno-urinară; sediul durerii arată, de regulă, locul unde se află calculul; momentul „căderii” în vezică coincide cu dispariția durerii colicative, putând persista o durere hipogastrică accentuată diurn, la mobilizare, până în momentul eliminării calculului din vezică. Dispariția spontană, bruscă, diferențiază colica nefretică de alte afecțiuni care pot evolua cu dureri cu aspect colicativ. Persistența și intensitatea colicii poate impune uneori administrarea de antalgice (de preferat), antispastice (diminuă migrarea calculului) sau opiacee (produc contracția sfincterelor).

● Colica mai poate fi produsă de migrația ureterală a unor cheaguri de sânge, „dopuri de puroi”, țesut renal necrozat provenit dintr-un neoplasm renal, leziuni TBC ale aparatului urinar (eliminare de țesut cazeificat), pielonefrită acută predominant unilaterală, nefroptoza cu cudură ureterală, afecțiuni extrarenale care obstruează căile urinare prin compresiune, inflamație și invazie neoplazică de vecinătate, sindromul de liză tumorală (exemplu - în leucemia granulocitară cronică sub tratament care are ca rezultat hiperuricozuria responsabilă de „înnisiparea ureterului”), necroza papilară (diabet zaharat, nefropatia fenacetinică, anemia falciformă, alcoolism cronic, pielonefrită acută pe obstrucție și stază urinară) etc.

● Obstrucția intermitentă a unui infundibil care drenează calicele poate da dureri lombare colicative și hematurie; obstrucția poate fi episodică - deci durerile pot căpăta un caracter colicativ - dacă un calcul care plutește în pelvisul renal obstruează joncțiunea ureteropielică (diagnostic diferențial clinic extrem de dificil cu colecistita acută dacă localizarea calculului este în bazinetul drept).

● Colica scurtă - cât durează micțiunea - este foarte sugestivă pentru refluxul vezico-ureteral.

(d) Examen clinic și diagnostic pozitiv

Pentru precizarea diagnosticului pozitiv și a etiologiei au importanță **examenul obiectiv**:

- manevra Giordano este pozitivă în toate situațiile în care coexistă o distensie a bazinetului; - punctele ureterale sunt dureroase în funcție de migrarea materialului obstructiv și distensia supraiacentă;

- hiperestezia cutanată lombară sugerează apariția unor fenomene perinefritice;

- tușeul rectal sau/și vaginal sunt obligatorii.

Explorări paraclinice:

- sumarul de urină cu hematii (uneori și leucocite, rareori predominant leucocite) și abundență de cristale; hematuria este, de regulă, macroscopică; prezența de cheaguri poate fi datorată anemiei drepanocitare, traumatismelor, puncției-biopsie renale, neoplasmelor, chisturilor renale, bolii polichistice renale, necrozei papilare, tuberculozei renale, malformațiilor vasculare, infarctului renal;

- radiografia renală „pe gol” poate decela calculii radioopaci;

- ecografia evidențiază eventualii calculi renali sau vezicali, răsunetul renal al obstrucției, modificări de structură a parenchimului etc.;
- urografia i.v. poate arăta prezența de calculi, rinichi mut urografic, malformații renale, răsunetul renal al obstacolului etc.;
- examenele izotopice (nefrogramă, scintigramă) pot evidenția unele leziuni renale și obstacole în scurgerea urinei;
- cateterizarea căilor urinare pentru precizarea sediului, eventuala natură a obstacolului, extracția materialului obstructiv.

(e) **Diagnosticul diferențial** al colicii nefretice: apendicita acută, lumbago acut, afecțiuni inflamatorii genitale, diverticulită, colon iritabil, sindrom ocluziv de etiologie diversă, porfirie acută intermitentă, saturnism cronic neprofesional, colică biliară, febra mediteraneană familială etc.

(2) Durerea lombară necolicativă de origine renală

Poate avea intensitate extrem de variabilă: de la simpla jenă dureroasă (exemplu - glomerulopatiile cronice), până la durerea violentă, continuă, progresivă (exemplu - flegmonul perirenal).

(a) **Mecanismele** producerii durerii lombare necolicative de cauză lombară sunt:

- distensia capsulei renale;
- obstrucția vasculară periferică;
- distensia calicelor sau/și a bazinetului.

(b) **Forme** - după modalitatea de instalare deosebim durerea lombară necolicativă acută și cronică.

Durerea lombară acută poate avea o intensitate mare și iradiere anterioară, dar nu are caracter paroxistic și nu evoluează descendent. **Cauze:** pielonefrita acută, pielocistita acută, glomerulopatii acute, flegmon perinefretic etc. **Elementul clinic major** este manevra Giordano pozitivă care traduce inflamația perinefretică sau dilatația bazinetului.

Durerea lombară cronică are o intensitate redusă și se datorează unor afecțiuni renale cu evoluție cronică, progresivă spre insuficiență renală cronică: glomerulopatii, nefropatii interstițiale, calculi coraliformi etc. Când este accentuată sau prezentă în ortostatism sugerează nefroptoza; când este unilaterală, suspectăm tuberculoza renală, neoplasmul renal, litiaza renală cu ectazie bazinetală, nefroptoza. Durerea lombară cronică necolicativă pune, uneori, mari probleme de **diagnostic diferențial**, deoarece pe lângă afecțiunile renale, poate avea și **cauze vertebrale** (hernie de disc, spondilită, spondiloză, morb Pott, procese neoplazice), în care percuția și mișcările coloanei vertebrale accentuează durerea; **musculare** (interesând mai ales musculatura jgheabului vertebral), când durerea este accentuată de efort; **diafragmatică și pleurodiafragmatică**; **visceroabdominală** (colecistită, pancreatită, apendicită, anexită) etc.

(3) Durerea pelvipereineală de origine urinară

(a) **Sediul durerii** este bazinul, iar iradierea se face în perineu, de-a lungul uretrei, funiculoscretal; este accentuată la mers, în poziție șezândă, la tușeul rectal sau vaginal, la palparea hipogastrică.

(b) **Asocierea tulburărilor de micțiune** este frecventă, dar acestea pot însoți și afecțiuni de vecinătate, așa cum se întâmplă în afecțiunile inflamatorii uteroanexiale, artrita sacroiliacă.

(c) **Cauzele durerii** sunt: afecțiuni ale vezicii urinare, prostatei, veziculelor seminale, uretrei, penisului.

(4) Durerea de origine vezicală (cistalgia)

(a) **Sediul durerii** este în hipogastriu, cu iradiere către meatul urinar la femei și către gland la bărbați, accentuându-se la sfârșitul micțiunii.

(b) Sunt descrise trei tipuri de cistalgie:

- difuză;
- tip distensie vezicală - prin retenție progresivă de urină;
- tenesme vezicale - micțiuni imperioase ineficiente.

(c) **Corelații clinice** - cistalgia predominant diurnă apare în cistita bacteriană, litiaza vezicală; diurnă și nocturnă în tuberculoza vezicală, tumorile vezicale. Urinile sunt limpezi în cistita bacilară, iar în adenocarcinomul vezical apare piohematuria. Cvasiconstant se pune semnul egalității între cistalgie și cistita acută.

2. Tulburările de diureză

a. Diureza normală

Diureza reprezintă cantitatea de urină eliminată într-un interval de timp; de obicei se măsoară pe 24 ore (valori normale = 800-2000 ml) sau pe minut (valori normale = 0,5-1,5 ml).

Tulburările de diureză întâlnite în practica medicală sunt: poliuria, oliguria, anuria, nicturia și opsiuria.

b. Poliuria

(1) Definiție, clasificare

Reprezintă creșterea diurezei peste 2000 ml/ 24 ore; poate fi fiziologică sau patologică, tranzitorie sau persistentă, de cauză renală sau extrarenală.

(2) Sunt descrise 3 mecanisme de producere a poliuriei:

(a) Creșterea filtrării glomerulare = poliuria de filtrare

- **fiziologică** - se produce după ingestia unor cantități mari de lichide, după stress (prin eliberare de catecolamine), în urma expunerii la frig (prin vasoconstricție periferică), în cazul crizelor pituitice sau al acceselor epileptice

- **patologică** - se întâlnește în: hipertiroidism, crize dureroase (colici, angor), convalescența unor boli infecțioase (febra tifoidă, pneumonii, hepatita virală), în faza de vindecare a glomerulonefritei difuze acute, după administrarea de diuretice, în perioada de remisiune - de obicei postterapeutică - a unor sindroame de retenție hidrosalină de etiologie diversă (cardiacă, hepatică), reprezentând așa-numita poliurie eliberatoare, în insuficiența renală cronică compensată prin poliurie, în insuficiența renală acută - faza de reluare a diurezei, după un acces de tahicardie paroxistică supraventriculară.

După cum se poate observa, delimitarea fiziologică/patologică este dificil de făcut:

Exemplul 1: administrarea unui diuretic produce poliurie și la un subiect normal;

Exemplul 2: diureza la frig se datorează supresiei hormonului antidiuretic prin mecanism alfa-adrenergic, dar și inhibiției răspunsului tubului colector la acțiunea hormonului antidiuretic;

Exemplul 3: potomania - întâlnită în unele psihoze;

Exemplul 4: cura de diureză recomandată în litiaza reno-urinară.

(b) Reducerea reabsorbției tubulare obligatorii de apă = diureza osmotică

- Este caracteristică diabetului zaharat, unde diureza atinge 3-6 litri/24 ore; depășirea pragului renal al glicemiei (160-180 mg%) trimite glucoza în urina finală cu o cantitate mai mare de apă decât cea obișnuită datorită încărcăturii osmotice ridicate a glucozei; este o poliurie hiperstenurică persistentă.

- În cazul administrării de diuretice osmotice (manitol, uree) poliuria hiperstenurică are un caracter tranzitoriu. În diabetul zaharat nefrogen poliuria se datorează modificărilor tubulare; majoritatea nefropatiilor tubulare cronice evoluează cu poliurie.

- În faza de reluare a diurezei din insuficiența renală acută poliuria este hipostenurică și este secundară leziunilor tubulare; osmolaritatea crescută a plasmei datorată uremiei crescute nu intervine în apariția poliuriei, dovadă fiind densitatea urinară scăzută.

- Poliuria din insuficiența renală cronică pare un „artificiu” la care tubii recurg pentru a elimina o cantitate mai mare per nefron de deșeurii osmotice active; de fapt poliuria din insuficiența renală cronică se datorează leziunilor tubulare ce împiedică reabsorbția apei, creșterii filtratului glomerular per nefron și a vitezei fluxului urinar (ceea ce împiedică reabsorbția apei), încărcăturii osmotice crescute per nefron, lezării situsurilor de acțiune a hormonului antidiuretic, lipsei de răspuns la aldosteron.

Poliuria din insuficiența renală cronică - nu depășește 3-4 litri/24 ore - evoluează cu densitate urinară scăzută - comparativ mai scăzută în nefropatiile tubulo-interstițiale decât în glomerulopatii.

● Poliuria din boala Addison este datorată hipocortizolemiei care produce diabet sodat; poliuria este hiperstenurică prin pierderea mare de NaCl.

(c) Reducerea absorbției facultative de apă = hidrurie

Poliuria este impresionantă - 10-30 litri/24 ore- și se produce prin două **mecanisme**:

- lipsa hormonului antidiuretic = diabet insipid; urina are totdeauna densitatea sub 1008, având aspect „ca apă” și răspunde la administrarea de hormon antidiuretic;
- lipsa de răspuns la hormonul antidiuretic a celulelor țintă din tubul distal = diabet insipid nefrogen, afecțiune rar întâlnită în unele nefropatii tubulo-interstițiale; nu răspunde la administrarea de hormon antidiuretic.

c. Oliguria

(1) Definiție

Reprezintă reducerea diurezei între 800-500 ml/24 ore.

Subiectul sănătos poate concentra urina până la 1200 mOsm; pentru a elimina cei circa 600 mOsm deșeuri rezultate în urma catabolismului este obligatorie o diureză de minimum 500 ml/24 ore.

(2) Clasificare - după mecanismul de producere și semnificația clinică deosebim oliguria fiziologică și cea patologică, cu caracter tranzitoriu sau permanent, de cauză renală sau extrarenală.

(3) Oliguria fiziologică - apare după reducerea severă a ingestiei de lichide (regim alimentar uscat, reducerea voită a ingestiei de apă, lipsa apei etc.) și după transpirații abundente prin expunerea la căldură excesivă; urinile au o culoare închisă și densități (osmolarități) mari.

(4) Patologic oliguria poate avea cauze renale, prerenale, postrenale.

(a) cauzele renale produc oligurie cu densitate normală (exemplu: glomerulonefrita acută) sau scăzută (exemplu: nefropatia tubulo-interstițială cronică acutizată) în funcție de porțiunea din nefroni care este lezată.

(b) cauzele prerenale includ toate afecțiunile care produc hipotensiune arterială sau/și dezechilibre hidroelectrolitice: pierderi de lichide prin vărsături sau diaree repetate (stenoza pilorică, toxinfecții alimentare), datorită retenției hidrosaline în insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, stări febrile, hiperfoliculinemie etc. Evoluează cu densitate urinară normală sau crescută; mecanismul de producere este, de regulă, scăderea filtratului glomerular. Tabloul clinic este cel al azotemiei extrarenale, dar o cauză prerenală se poate „renaliza” dacă hipotensiunea arterială persistă (vezi IRA).

(c) cauzele postrenale sunt reprezentate de afecțiunile obstructive postrenale.

De menționat importanța deosebită a densității (osmolarității) urinare la bolnavii oligurici: o urină subizostenurică la acești bolnavi are semnificația unei anurii.

d. Anuria

(1) Definiție - scăderea diurezei/24 ore între 500-300 ml definește oligoanuria; diureza/24 ore sub 300 ml este numită anurie (deși etimologic înseamnă suprimarea completă a diurezei, cu lipsa urinei în vezică la mai multe ore de la ultima micțiune). Spre deosebire de oligurie, anuria este întotdeauna patologică; ea poate avea un caracter tranzitoriu (în insuficiențele renale acute reversibile) sau definitiv (în insuficiențele renale acute ireversibile, în stadiul terminal al insuficienței renale cronice).

(2) Cauze inițial funcționale (hipotensiune arterială, hipovolemie, dezechilibre electrolitice sau acidobazice severe etc.) sau **organice** (nefropatii acute tubulare, interstițiale, glomerulare sau vasculare, obstrucții ale căilor urinare, distrugerii masive de nefroni în leziunile renale cronice bilaterale etc.).

(3) Prognostic - anuria are un prognostic rezervat: evoluția unei glomerulonefrite difuze acute sau a unei insuficiențe renale acute care debutează anuric este mai gravă decât a afecțiunilor respective care ar debuta cu diureză păstrată. Persistența anuriei are aceeași semnificație nefavorabilă.

(4) Diagnostic diferențial - anuria trebuie diferențiată de retenția de urină: în anurie sondajul vezical este negativ.

e. Nicturia

(1) **Definiție** - când cantitatea de urină formată și eliminată în cursul nopții este egală sau mai mare decât cea din cursul zilei, tulburarea de diureză este numită nicturie. În condiții normale cantitatea cea mai mare de urină este formată și eliminată în cursul zilei, diureza nocturnă reprezentând doar 1/4 din diureza totală.

(2) **Mecanisme** - clinostatismul, acidoza și hipervagotonia nocturne cresc fluxul plasmatic și filtrarea glomerulară, fenomene mai intense la bolnavii cu retenție hidrosalină (insuficiență cardiacă dreaptă, ciroză hepatică decompensată vascular) sau în insuficiența renală cronică compensată.

f. Opsiuria

(1) **Definiție** - opsiuria definește eliminarea întârziată a urinei în raport cu momentul ingestiei hidrice. La un subiect normal întreaga cantitate de lichide ingerate se elimină după aproximativ 4 ore de la ingestie.

(2) **Cauza** este extrarenală, fiind reprezentată de tulburările absorbției, transportului și controlului hormonal al circuitului apei în organism.

Opsiuria apare în ciroza hepatică cu hipertensiune portală, tulburări ale secreției sau inactivării aldosteronului, hormonului antidiuretic, estrogenilor etc.).

3. Tulburările de micțiune

a. **Micțiunea normală** este spontană, nedureroasă, completă, diurnă, voluntară, conștientă, cu o frecvență de 3-4 ori pe zi. Tulburările de micțiune sunt polachiuria, micțiunea rară, disuria, micțiunea dureroasă, retenția de urină, incontinența de urină și micțiunea imperioasă.

b. Polachiuria

(1) **Caracteristici** - se caracterizează prin creșterea frecvenței micțiunilor; când este corelată cu creșterea volumului de urină este numită **polachiurie prin poliurie**.

(2) **Tipuri** - poate fi **tranzitorie**, ca în cazul ingestiei crescute de lichide și în sindroamele hidropigene tratate cu diuretice sau **permanentă**, în diabetul insipid, diabetul zaharat, insuficiența renală cronică. După perioada în care are intensitate maximă, este **diurnă** sau **nocturnă**; polachiuria din a doua jumătate a nopții la un vârstnic este sugestivă pentru adenomul de prostată; polachiuria nocturnă, indiferent de vârstă, este un posibil simptom al tuberculozei genito-urinare. Polachiuria diurnă poate sugera litiaza vezicală sau prolapsul uterin.

(3) **Corelații clinice** - polachiuria este regulă în leziunile vezicii urinare: cistită acută, scleroză tuberculoasă, tumori, hipertrofie a musculaturii vezicale, calculi vezicali, compresie pelvină (chiste ovariene, tumori uterine, sarcini etc.), distensie vezicală secundară obstacolelor subvezicale (adenom de prostată, disectazie de col) care au produs retenție cronică incompletă de urină cu reziduu vezical;

- glomerulopatiile nu evoluează cu polachiurie;
- nefropatiile interstițiale bacteriene au, de regulă, polachiurie deoarece infecția debutează vezical, având evoluție ascendentă;
- polachiuria din disectazia de col vezical este voluntară, deoarece bolnavul observă că urinează cu mai puțină dificultate dacă își evacuează vezica înainte de apariția senzației de micțiune.

c. Micțiunea rară

(1) **Definiție** - semnifică reducerea numărului de micțiuni la 1-2/24 ore.

(2) **Cauze** - este întâlnită în afecțiuni renale grave (exemplu: insuficiență renală acută, glomerulonefrită acută) care produc oligurie, dar și în sindroamele nevrotice. Alteori diureza este normală, micțiunea rară datorându-se creșterii capacității vezicale (megavezică congenitală sau neurologică, diverticuli vezicali).

d. Disuria**(1) Caracteristici clinice**

- dificultate la începerea, desfășurarea sau terminarea actului micțional (disurie inițială, terminală sau totală), bolnavul căutând o poziție avantajoasă pentru a-și ușura actul

mictiunii (prin poziție aplecată în față, apăsare pe abdomen etc); disuria inițială este caracteristică tumorilor prostatice: disuria terminală o întâlnim în cistite, calculi vezicali, cervicotrigonite; disuria completă apare în leziuni medulare (tabes, leuconevraxită, mielită, traumatisme), uretrita acută, polipoza uretrală, uretrotrigonita; disuria postmictiunală o întâlnim în pericistită:

- mictiune dificilă, cu jet întrerupt, filiform, spiralat, picătură cu picătură („bolnavul urinează pe bombeu”);

- întârzierea actului mictițional, cu mictiune lentă, în mai mulți timpi, adesea întreruptă și reluată după schimbarea poziției bolnavului;

- când mictiunea grea se însoțește de dureri lombare uni sau bilaterale suspectăm prezența refluxului vezicoureteral.

(2) **Cauzele** disuriei sunt strâns legate de afecțiunile vezicale și postvezicale care slăbesc contracția detrusorului, disectază colul vezical, modifică calibrul uretrei: tumori, calculi, leziuni medulare, stricturi uretrale, adenom sau cancer de prostată. Este mai frecventă la bărbați. La sexul feminin, pe lângă afecțiunile vezicale, o mai întâlnim în anexite pseudotumorale, parametrite, fibromul istmului uterin, tulburări de statică genitală, în sindromul „hematurie-lombalgie” întâlnit la femeile care iau contraceptive.

(3) **Evoluție** - disuria este compensată prin hipertrofia detrusorului; ulterior se instalează reziduul vezical, disuria devenind decompensată, deseori asociind dureri lombare datorită refluxului vezico-ureteral. Obstacolele subvezicale reprezintă cea mai frecventă cauză a disuriei; epuizarea detrusorului va duce la imposibilitatea de a urina, deci la retenția de urină.

e. Mictiunea dureroasă

Mictiunea însoțită de usturimi sau de durere netă poate fi produsă de aceleași afecțiuni care se însoțesc de disurie. Iradierea durerii poate furniza date suplimentare asupra cauzei durerii: de-a lungul uretrei și spre gland în afecțiunile vezicale, spre perineu în afecțiuni ale uretrei posterioare și ale prostatei.

f. Retenția de urină

(1) **Definiție** - se definește ca o incapacitate a vezicii urinare de a-și goli conținutul.

(2) **Clasificare** - poate fi completă sau incompletă, cu instalare acută sau cronică.

(a) **Retenția incompletă de urină** este caracterizată de reziduul vezical, respectiv cantitatea de urină care rămâne în vezică la sfârșitul mictiunii. În faza inițială, când reziduul vezical nu depășește capacitatea normală a vezicii urinare (250-400 ml) vorbim despre retenție de urină fără distensie vezicală; când este depășită capacitatea fiziologică a vezicii urinare vorbim despre retenție de urină cu distensie vezicală.

Mărimea reziduului vezical poate fi determinată prin sondaj vezical sau - mai puțin periculos pentru bolnav - prin cistografie postmictițională sau ecografie. Datorită stazei urinare infecția este regulă, bolnavul prezentând febră, frisoane, polachiurie, disurie, urini tulburi. Mictiunea poate fi incompletă în afecțiuni uretrale (stricturi, calculi, corpi străini), afecțiuni vezicale (hipertrofie de col vezical, calculi, tumori, inflamații), afecțiuni neurologice medulolombare sau periferice (vezica neurologică), afecțiuni ale prostatei (adenom, cancer, prostatită), afecțiuni extraurinare (graviditate, tumori uterine, comă, meningite etc.). Mictiunea poate fi incompletă și voluntar când, datorită durerilor de la sfârșitul mictiunii, bolnavul reține în vezică o cantitate de urină, așa cum se poate întâmpla în cistita acută, prostatită.

Forma acută a retenției incomplete este întâlnită în practică mult mai rar (corpi străini intravezicouretrali, inflamații grave ale căilor urinare) în comparație cu cea cronică.

(b) **Retenția completă de urină** sau mictiunea imposibilă se poate instala acut sau cronic.

- **Retenția urinară completă acută** se instalează brusc, la o persoană care nu a mai prezentat simptomatologie urinară. Bolnavul prezintă tenesme vezicale care se intensifică progresiv. **Clinic** se constată prezența globului vezical ca o formațiune care bombează în hipogastru; la percuție delimităm matitate hipogastrică cu convexitatea superioară; la palpare se evidențiază o formațiune tumorală dureroasă, elastică, cu dimensiuni variabile (uneori depășește ombilicul). **Sondajul vezical** - efectuat cu debit redus pentru a preveni o

hemoragie „ex vacuo” - extrage cantități mari de urină, care pot depăși 2000 ml. Extragerea unei cantități sub capacitatea fiziologică a vezicii sugerează oligoanuria, diminuarea dimensiunilor vezicii urinare, cauze neurologice sau psihiatrice. Dacă nu se efectuează sondaj vezical se instalează micțiunea prin supraplin, distensia progresivă a vezicii urinare forțând deschiderea sfincterului. Ruperea vezicii este excepțională.

● **Retenția urinară completă cronică** apare, de obicei, datorită agravării bolii de fond care a produs retenție urinară incompletă. Tenesmele vezicale sunt continue, micțiunile fiind absente sau ineficiente, făcându-se prin preaplin, adică prin pierderea involuntară a picăturilor de urină. Peretele vezicii își hipertrofiază/hiperplaziază fibrele musculare, iar refluxul vezico-ureteral este responsabil de apariția unor episoade de infecție urinară severă sau/și de evoluția spre pielonefrită cronică. La examenul obiectiv se pune în evidență globul vezical, iar prin sondaj se obțin cantități mari de urină.

g. Incontinența de urină

(1) **Definiție** - traduce pierderea funcției de rezervor a vezicii urinare, urina scurgându-se din vezică total sau parțial, conștient sau inconștient.

(2) **Forme** - sunt descrise 2 forme de incontinență urinară: falsă și adevărată

(a) **Incontinența urinară adevărată** - vezica este goală continuu, urina pierzându-se, cel mai des, inconștient, pe măsură ce apare în vezică. Sondajul vezical este negativ. Cauza cea mai frecventă este paralizia sfincterului vezical, secundară afecțiunilor medulare ce interesează segmentul S3-S5 sau coada de cal.

(b) **Incontinența urinară falsă** - în care vezica mai conține urină postmicțional, fiind prezentă la bolnavii cu retenție de urină care micționează prin „prea plin”. Sondajul vezical extrage o cantitate importantă de urină.

(3) **Enurezisul** traduce pierderea involuntară și inconștientă de urină. Este întâlnit la copii cu spina bifidă, în caz de maturizare incompletă a sistemului de control sfincterian, în caz de slăbire a planșeului perineal sau sfincterian uretrovezical (în timpul sarcinii, la multipare, după intervenții pe prostată etc) când se manifestă mai ales ca incontinență de efort.

h. Micțiunea imperioasă

Se manifestă prin nevoia stringentă de a urina imediat ce a apărut senzația de micțiune. Uneori se manifestă ca tenesme vezicale, acestea putând fi definite ca micțiuni imperioase ineficiente dureroase. O întâlnim în cistite, afecțiuni ale uretrei posterioare, malformații pelviene etc, condiții care se însoțesc de creșterea sensibilității colului vezical, slăbirea aparatului sfincterian și a musculaturii perineale.

4. Edemul renal

Este alb, moale, pufos, temperatură locală normală, lasă ușor godeu; apare inițial la pleoape, matinal, putând evolua rapid până la anasarcă.

Rezultă dintr-o retenție de apă și sare în spațiul interstițial, secundară alterării de cauză renală a unor mecanisme generale implicate în reglarea echilibrului hidroelectrolitic. (vezi și Cap. 2).

5. Hematuria

a. Definiție, generalități

Hematuria este eliminarea prin micțiune a unei urini ce conține sânge provenit din aparatul urinar situat deasupra uretrei anterioare; sângerarea din uretra anterioară poartă numele de uretroragie. În mod normal prin filtrul renal trece un număr foarte mic de hematii (o hematie/mm³ sau < 1000 hematii/cm³/min); pentru valori ale hematuriei cuprinse între 1000 hematii/cm³/min și 1.000.000 hematii/cm³/min hematuria se evidențiază doar la microscop, în timp ce peste 1.000.000 hematii/cm³/min (pierdere peste 18 ml sânge/litru de urină) hematuria devine macroscopică.

Și alte substanțe eliminate prin rinichi pot modifica aspectul normal al urinei, realizând nuanțe mai mult sau mai puțin apropiate hematuriei macroscopice:

- urocromi - în urinale cu densitate crescută;
- urobilină - suferințe hepatocelulare;
- bilirubină directă - icter mecanic;

- urați - culoarea se normalizează prin încălzire;
- medicamente - aminofenazonă, rifampicină, urovalidin, santonină;
- alimente - sfeclă roșie;
- hemoglobină - culoare „vin de Porto” în hemoglobinuria paroxistică, transfuzii cu sânge incompatibil, hemoliză de etiologie diversă;
- mioglobină - sindrom de strivire;
- porfirine - aspect de „vin de Burgundia”.

b. Clasificarea cauzelor hematuriei:

Hematuria poate avea cauză **renourinară** sau **generală**;

(1) Hematuria renourinară poate avea sediul:

- **renal**: glomerulonefrite acute, glomerulonefrite cronice acutizate, boala Berger, boli vasculorenale, tuberculoză, tumoră, litiază, nefrocalcinoză, gută, oxaloză, rinichi polichistic, sindromul Alport, boala Fabry, nefropatii interstițiale, necroza papilară;
- **pieloureteral**: litiază, tumori, infecții, traumatisme;
- **vezical**: tumori, cistite acute și cronice (bilharzioza), litiază, diverticuli, corpi străini;
- **uretroprostatic**: uretrite, prostatite, adenom sau cancer prostatic, polipi uretrali, corpi străini.

(2) Hematuria de cauză generală se întâlnește în coagulopatii, trombocitopatii, leziuni glomerulare în cadrul unor vasculite sistemice.

În drepanocitoză (hemoglobinopatia S) - afecțiune care dă 1/3 din hematuriiile adultului negru- sediul hematuriei este medulara renală prin modificările falciforme ale hematiilor secundare hiperosmolarității din medulară.

Administrarea prelungită și necontrolată a anticoagulantelor de tip cumarinic poate fi responsabilă de hematurie mai ales la bolnavi cu leziuni renale preexistente; același lucru este valabil și pentru alte medicamente (exemple: cistita hemoragică indusă de ciclofosfamidă, sindromul lombalgic-hematurie indus de contraceptive).

c. Sediul și etiologia hematuriei

(1) Etiologia hematuriei poate fi sugerată de sedimentul urinar calitativ:

- hematii în exclusivitate - cauză parenchimotoasă, mai ales glomerulopatii;
- hematii și leucocite - cauză infecțioasă;
- hematii și cristale - litiaza renală.

(2) Sediul hematuriei macroscopice poate fi precizat prin **proba celor 3 pahare**, care constă în fracționarea voluntară a aceleiași micțiuni și recoltarea urinei în 3 pahare:

- pahar 1 - hematurie inițială - sediul subvezical (uretră, prostată);
- pahar 3 - hematurie terminală - cauză vezicală;
- pahar 1+2+3 - hematurie totală - cauză înaltă (rinichi, căi urinare superioare).

(3) O semnificație identică are **sedimentul urinar cantitativ minutat** (proba Addis) fracționat, util pentru elucidarea sediului unei hematurii microscopice. Uneori este greu de precizat dacă sângele provine din căile urinare sau se datorește unor afecțiuni genitale; diferențierea se face prin sondaj vezical, după o toaletă intimă corectă.

(4) Evidențierea microscopică concomitentă a cilindrilor eritrocitari și/sau a hematiilor deformatate pledează pentru etiologia parenchimotoasă a hematuriei. Prezența de cheaguri indică hematuria joasă, din căile urinare; cheaguri lungi, subțiri, adevărate mulaje ale ureterului, semnifică etiologia înaltă a hematuriei.

(5) Explorarea radiouografică și investigațiile urologice precizează sediul sângerării. Explorarea urografică este de evitat în plină hematurie, dat fiind efectul congestionant al substanțelor iodate; când hematuria se însoțește de colică se adaugă posibilitatea unui examen sărac în elemente utile diagnosticului, deoarece, frecvent, aspectul este de rinichi mut urografic.

(6) Corelații clinice

Nu există hematurie idiopatică; precizarea cauzei impune deseori investigații complexe. Contextul clinic în care apare hematuria ne poate orienta asupra etiologiei:

- hematurie + durere colicativă = litiază reno-urinară;
- hematurie apărută după efort = litiază renală;
- hematurie spontană + scădere ponderală + alterarea stării generale = tumoră renală sau vezicală;

- hematurie + piurie + polachiurie + disurie = cistită;
- hematurie + piurie + polachiurie + Giordano pozitiv = cistopielită;
- hematurie + retenție de urină = adenom de prostată;
- hematurie + albuminurie + edem + HTA = glomerulonefrită acută;
- hematurie + rinichi mari, boselați = boală polichistică renală;
- hematurie + purpură sau echimoze = coagulopatii, trombotatii, leucemii;
- hematurie + durere colicativă + febră la un diabetic = necroză papilară;
- hematurie capricioasă, trenantă + piurie + pierdere ponderală = cancer vezical;
- hematurie trenantă + polachidisurie + pierdere ponderală = cancer de prostată;
- hematurie diurnă, calmată prin repaus = litiază vezicală.

6. Piuria

a. Definiție - prin piurie se înțelege prezența de puroi în urină. Uneori puroiul este evident macroscopic; alteori se evidențiază numai microscopic leucocite numeroase, grupate în grămezi; în ambele situații urina se modifică, pierzându-și luciul și transparența.

Normal în sumarul de urină se găsesc 1-2 leucocite pe un câmp microscopic, la proba Stansfeld maximum 5-6 leucocite/mm³, iar la proba Addis-Hamburger între 5000- 6000 leucocite/ml/minut. Aspectul de piurie este evident la o leucociturie >100.000 leucocite/mm³.

b. Piuria trebuie diferențiată de alte modificări de culoare și de transparență ale urinei:

- urina tulbure care conține urați, fosfați sau carbonați se clarifică prin încălzire sau adaos de acizi;
- aspectul lăptos, opalescent al urinei din chilurie (prezența de limfă în urină) dispare după adaos de eter;
- diferențierea de puroiul de origine uretrală sau provenit din organele genitale se face prin toaletă locală și examenul urinei obținute prin sondaj vezical.

c. Clasificarea cauzelor piuriei

(1) Cauze renale:

- **parenchimatoase:** TBC renală, litiază infectată, neoplasm, nefrite interstițiale;
- **vezicale:** cistită, diverticuli, malformații, litiază, neoplasm, tuberculoză;
- **uretroprostatice:** uretrită, prostatită.

(2) Cauze extrarenale: abces perirenal-perirectal-ependicular etc. care se deschide în căile urinare.

d. Sediul piuriei (și leucocituriei) poate fi stabilit prin proba celor trei pahare și examen macro- sau microscopic.

e. Corelații clinice

Circumstanțele de apariție și manifestările asociate pot sugera etiologia piuriei:

- piurie + polachiurie + disurie = cistită acută;
- piurie + polachiurie + disurie + Giordano pozitiv = cistopielită acută;
- piurie + polachiurie + disurie + Giordano pozitiv + stare toxică + cilindurie leucocitară = pielonefrită acută;
- piurie „sterilă” + hematurie + polachiurie nocturnă + pH urinar acid = tuberculoză reno-urinară;
- piurie (leucociturie) persistentă + proteinurie + densitate urinară scăzută = pielonefrită cronică;
- piurie masivă, brută, fără tulburări urinare = deschidere de colecții în căile urinare;
- piurie persistentă + pH alcalin la un litiazic = infecție cu Proteus pe litiază fosfat-amoniaco-magneziană.

7. Pneumaturia

Semnifică prezența în urină de gaze care provin din fistulizarea porțiunii terminale a intestinului în căile urinare sau din fermentarea glucozei în urină la bolnavii cu diabet zaharat.

8. Chiluria

a. Definiție - semnifică prezența de limfă în urină. Se însoțește de proteinurie, uneori și de hipoproteinemie (datorită intensității proteinuriei), simulând un sindrom nefrotic.

b. Cauza cea mai frecventă este filarioza, afecțiune întâlnită în Africa, Asia, Polinezia. Obstrucția canalului toracic produsă de filarioză duce la refluxul chilului în trunchiurile limfatice lombare; comunicarea cu căile urinare se stabilește la nivelul bazinetului prin intermediul unor adevărate „varice” limfatice, dar și la nivelul piramelor Malpighi prin formarea de fistule limfocaliceale. Chiluria mai apare în efracții ale căilor limfatice urinare produse de procesele neoplazice (limfangioame) ce invadează căile limfatice urinare.

9. Lipiduria

Urina normală nu conține lipide. În sindromul nefrotic lipiduria poate depăși 1 g/24 ore; este vorba de esteri de colesterol pe care îi găsim în celulele epiteliale izolate din sedimentul urinar după centrifugare, fie în cilindrii epiteliali, luând aspectul caracteristic de cruce de Malta datorită birefringenței. Lipiduria se mai întâlnește în leucodistrofia metabolică (sub formă de galactozilsulfatid) și în boala Fabry (glicolipide caracteristice).

10. Proteinuria

a. Fiziologie

Capilarele glomerulare sunt traversate de 180-200 litri plasmă/24h; în urina primară rămân 2-20g proteine din care minimum 95% sunt reabsorbite în TCP; în urina finală rămân sub 100mg proteine/24 ore din care 50% provin din plasmă, cealaltă jumătate fiind secretată tubular. **La adultul sănătos proteinuria are valori normale sub 100 mg pe 24h.** La adolescenți, gravide se acceptă ca normal sub 250 mg pe 24 ore ($< 0,04\text{mg/minut}$). Din proteinuria normală, „fiziologică”, 75% este eliminată în clinostatism, 25% în ortostatism. Inversarea acestui raport și exagerarea volumului caracterizează proteinuria ortostatică. Proteinuria fiziologică este caracterizată prin prezență de albumine neînsoțită de fracțiuni globulinice. De menționat creșterea cantitativă a proteinuriei în febră, efort intens, perfuzii cu albumină, administrare de droguri presoare (AGT II, norepinefrina).

b. Mecanisme

- proteine care traversează filtrul glomerular și scapă reabsorbției tubulare
- proteine tisulare renale - secretate tubular sau rezultat al leziunilor tubulare
- proteine de tract urinar - secretate de vezică, uretră, glande accesorii sau care rezultă în urma unei inflamații.

c. Proteinuria fiziologică

(1) Analiza calitativă - este formată din proteine cu origine glomerulară (50%) + proteine tisulare tubulare și de tract urinar (50%)

Proteine plasmatic

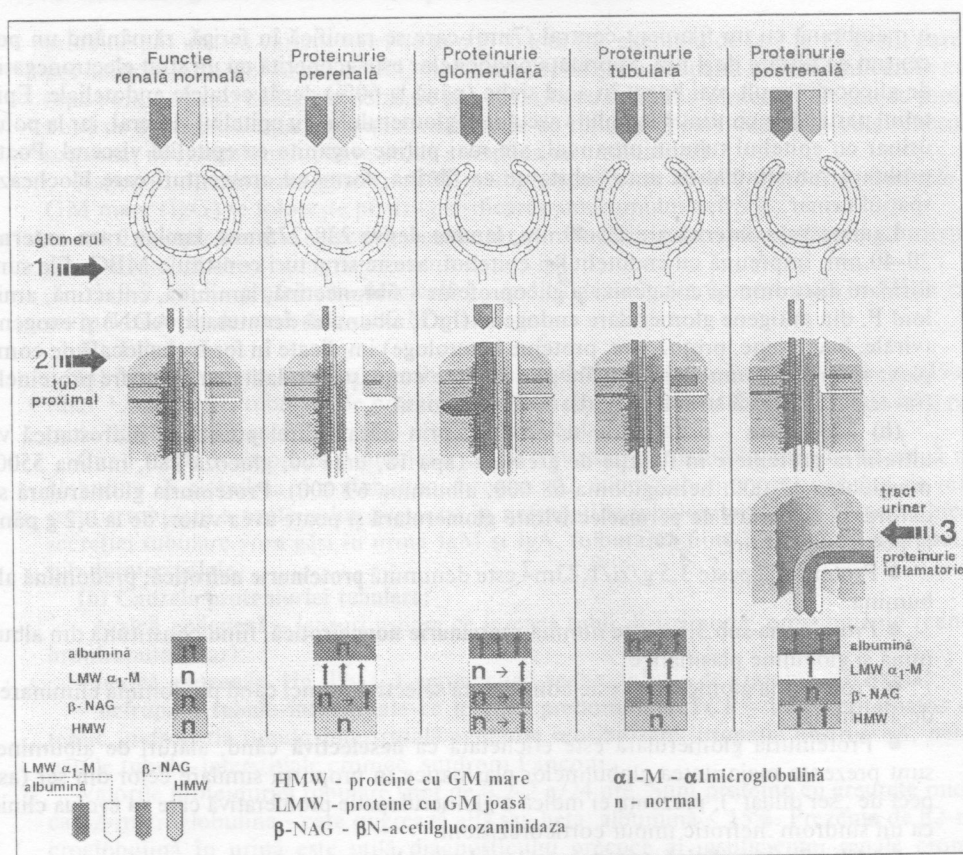
- albumină 5-25 mg
- Ig G 2-7 mg
- Ig A 0,4-3 mg
- Ig M 0,3mg
- Lanț ușor λ 1,4 mg
- Lanț ușor κ 2,3 mg
- Beta 2 microglobulina 0,12 mg
- Alte P și urme 20 mg

Total 40 mg = 50%

Proteine neplasmatic - Tamm-Horsfall 40 mg
- altele - sub 1 mg

Total 40 mg = 50 %

(2) Proteina Tamm-Horsfall este sintetizată de celulele ramurii ascendente a ansei Henle, fiind constituentul major al cilindrilor. Se depune prin răcire; valorile sale pot fi de 100 ori mai mari în litiaza reno-urinară. Inflamația tractului urinar crește cantitatea proteinuriei neplasmatic, iar exercițiul fizic crește proteinuria plasmatică. Orosomucoidul este cvasiidentificat cu proteina Tamm-Horsfall, dar conține mai mult acid sialic.



d. Clasificare clinică - proteinuria poate fi intermitentă sau persistentă.

(1) **Proteinuria intermitentă** apare mai ales la copii, adolescenți și tineri în condiții de ortostatism, hiperlordoză, efort prelungit, postprandial și este produsă de perturbarea hemodinamicii renale.

(2) **Proteinuria persistentă** este caracteristică diferitelor nefropatii.

e. Fiziopatologic proteinuria este clasificată astfel:

(1) **Glomerulară**

(a) **Structura MBG** - rețeaua de anse a capilarelor glomerulare, grupată în 4-8 lobuli, este susținută de mezangiu. Un glomerul are suprafața de filtrare de 0,13 nm², deci suprafața totală de filtrare este de 1,5 m². În calea trecerii proteinelor din sânge spre spațiul urinar se interpun mai multe structuri care formează membrana bazală glomerulară.

Endoteliul este acoperit de un strat polianionic (15 nm) care respinge sarcinile electro-negative. Între celulele endoteliale se află pori (ferestre) cu diametrul de 70 nm acoperite cu un diafragm subțire, proteopolizaharidic, cu permeabilitate ridicată. Matricea glicoproteică este bogată în glicozaminoglicani, cu reziduuri de heparansulfat și acid sialic încărcate electronegativ, ca o rețea electrostatică care blochează filtrarea moleculelor încărcate electronegativ. Sângele este supus unei presiuni de filtrare de 4-6 mm Hg. Prin pori nu trec celulele sanguine și proteinele cu diametrul mai mare de 100 nm sau cele care sunt încărcate electronegativ.

Epiteliul provine din celulele parietale ale capsulei Bowman care se răsfrâng pe fața externă, urinară a MBG ca ramificații primare (podocite), secundare, terțiare (pedicele) spre lamina rară externă. Între podocite rămâne o fantă de filtrare de 40 nm acoperită de

o membrană cu un filament central (7nm) care se ramifică în ferigă, rămânând un por central de filtrare de 4 nm. Suprafața podocitelor este acoperită cu un strat electronegativ de glicocalix mult mai bogat în acid sialic (până la 60%) decât celulele endoteliale. Epiteliul parietal se continuă la polul vascular al glomerulului cu epiteliul visceral, iar la polul urinar cu epiteliul tubului proximal; are mai puține organite ca epiteliul visceral. Poate prolifera sub stimularea unor substanțe ca fibrina, formând crescenturi care blochează spațiul urinar.

Lamina rara interna are 20-40 nm, **lamina densa** 230-275 nm, **lamina rara externa** 20-40 nm; împreună cu endoteliul și epiteliul, aceste structuri constituie MBG. Ele sunt formate din compuși colagenici și glicoproteine - fibronectină, laminină, entactină, amiloid P, din antigene glomerulare endogene (IgG, albumină denaturată, ADN) și exogene (virale, bacteriene, protozoare, proteine heterologe) implicate în formarea locală de complexe imune. Lamina densa nu are pori și nu se cunoaște modalitatea prin care proteinele traversează această structură fibrilară-filamentoasă.

(b) Mecanism - proteinuria se produce prin ultrafiltrare: presiunea hidrostatică va ultrafiltra proteinele în funcție de greutate (apa 18, uree 60, glucoza 180, inulina 5500, mioglobina 17 000, hemoglobina 68 000, albumina 69 000). Proteinuria glomerulară se datorează **tulburării de permselectivitate glomerulară** și poate avea valori de la 0,2 g până la peste 20 g/24 ore.

- Proteinuria peste 3,5 g/zi/1,73m² este denumită **proteinurie nefrotică**; predomină albumina.

- Proteinuria sub 3,5 g este numită **proteinurie nonnefrotică**, fiind constituită din albumină și globuline plasmatic.

- Proteinuria glomerulară este considerată **selectivă** atunci când predomină eliminarea de albumină.

- Proteinuria glomerulară este etichetată ca **neselectivă** când, alături de albumine, sunt prezente majoritatea globulinelor plasmatic în proporții similare celor din ser (aspect de „ser diluat”); prezența ei indică o glomerulopatie proliferativă care va evolua clinic ca un sindrom nefrotic impur corticorezistent.

(c) Clasificarea clinică a proteinuriilor glomerulare

- **Proteinuria tranzitorie** - apare în stări febrile, după efort mare, temperaturi extreme, insuficiență cardiacă congestivă, după convulsii; nu depășește 1 g/zi; dispare în câteva zile sau săptămâni; nu se însoțește de hipertensiune arterială sau de modificări ale sedimentului urinar, iar funcția urinară este normală; **mecanismul** este alterarea încărcăturii glomerulare și creșterea fracției de filtrare.

- **Proteinuria ortostatică** - dispare după repaus, reappare după ortostatism prelungit; sediment urinar normal; maxim 2 g/zi (rar până la 10 g/zi). **Mecanism:** în ortostatism se produce scăderea FPR, RFG și a FF la fel ca la normali; dacă se administrează vasodilatatoare în poziție ortostatică proteinuria nu mai apare; posibil ortostatismul, prin tulburări hemodinamice, să ducă la manifestarea unui defect al permselectivității peretelui capilar glomerular.

- **Microalbuminuria** - este creșterea excreției normale a albuminei în prezența unei proteinurii totale < 150 mg/zi; poate fi tranzitorie sau permanentă; este marker în **nefropatia diabetică** la debut, când avem hiperglicemie și creșterea RFG, dar fără leziuni glomerulare și în **HTA esențială** care „se renalizează”.

- **Proteinurie nonnefrotică** - este cuprinsă între 150 mg și 3,5 g/zi; are drept cauze: alterarea permeabilității glomerulare; alterarea reabsorbției tubulare; supraproducție de proteine filtrate de un glomerul normal.

- **proteinuria de rang nefrotic** - mai mare de 3,5 g/zi; de obicei de origine glomerulară, majoritatea albumină; mărimea proteinuriei nu se corelează cu afectarea RFG în fazele inițiale ale bolii; când RFG scade < 50 ml/min → proteinuria scade; când apare hipoalbuminemie severă (< 1,5 g/dl) scade și cantitatea de albumină filtrată → scade excreția normală de proteine și poate ajunge la rang nonnefrotic; în excreția urinară de

proteine pot apărea variații mari de la o zi la alta (de exemplu de la 5 la 15 g/zi), care se pot datora eforturilor fizice, febrei, medicamentelor și nu neapărat unei modificări în evoluția bolii de bază; bolile glomerulare pot coexista cu boli tubulointerstițiale sau cu proteinurii de supraproducție (exemplu: nefropatia de reflux se poate complica cu glomeruloscleroză; mielomul multiplu se poate complica cu amiloidoză).

Raportul dintre proteinele cu GM medie (transferina 88 000 daltoni)/proteinele cu GM mare (IgG) se folosește pentru clasificarea sindromului nefrotic.

- $< 0,1$ - **proteinurie selectivă** - indicator al reducerii izolate a încărcăturii glomerulare - asociat de obicei cu leziuni minime;
- $> 0,2 - 0,5$ - **proteinurie neselectivă** - indică dezvoltarea de pori mari în MBG care permit trecerea de molecule cu GM mare.

(2) Tubulară

(a) **Mecanism** - se datorează reabsorbției neadecvate a proteinelor ce filtrează glomerular +/- secreției tubulare de proteine. Normal ajung în urina tubulară până la 20 g proteine filtrate glomerular care sunt reabsorbite tubular.

Când scade reabsorbția proteinelor ce au traversat glomerulul vom găsi în urină $\alpha 2$ -globulina, β -globulina și γ -globulina, lizozim, $\beta 2$ -microglobulina; mecanismul de reabsorbție tubulară a proteinelor este lezat în nefropatiile tubulointerstițiale. În cazul hipersecreției tubulare vom găsi în urină IgM și IgA, tulburarea fiind întâlnită în nefropatiile tubulointerstițiale.

(b) Cauzele proteinuriei tubulare:

- **toxică endogenă** - lanțuri ușoare ce lezează tubii, lizozimurie, orosomucoid (cancer bronhopulmonar);
- **toxică exogenă** - Hg, Pb, Cd, tetraciclină veche, infuzie de arginină sau lizină;
- **nefropatii tubulo-interstițiale** ce lezează predominant TCP - lupus eritematos sistemic, nefropatia tubulo-interstițială acută de sensibilizare, uropatie obstructivă, nefropatiile tubulo-interstițiale cronice, sindrom Fanconi.

Valorile proteinuriei tubulare sunt de 0,2-2 g/24 ore. Sunt proteine cu greutate mică - ca $\beta 2$ -microglobulina - care migrează alfa sau beta; albumină $< 15\%$. Prezența de $\beta 2$ -microglobulină în urină este utilă diagnosticului precoce al insuficienței renale cronice secundare nefropatiei toxice cu metale grele sau nefropatiei endemice.

(3) **Proteinuria de flux** (de încărcare, supraproducție, supradebit) - denumește hiperproteinemiile cu proteine variate și/sau modificate care traversează ușor capilarele glomerulare; în acest caz proteinuria - per se - nu este un indicator de boală renală.

Exemple:

- perfuzii cu albumină;
- mielom multiplu (proteina termosolubilă Bence Jones se caracterizează prin formarea unui precipitat când urina este încălzită la 50-60 °C; precipitatul dispare total sau parțial când temperatura se apropie de punctul de fierbere și reapare la răcire. Proteina Bence Jones coagulează dacă se adaugă urinei o soluție de acid clorhidric 12%; mai este întâlnită în amiloidoză, macroglobulinemie, leucemie limfatică cronică, metastaze osoase; este un derivat dimer cu $G=46\ 000$ a lanțurilor kappa sau lambda, mai rar monomeri cu $G=23\ 000$, trimer, tetramer);
- leucemia mielomonocitară (lizozimurie crescută);
- boala Franklin (fragmente Fc);
- distrugerii tisulare, hemoliză (hemoglobinurie, mioglobinurie).

Valorile proteinuriei depășesc 0,2 g/24 ore, până la zeci de grame. Chiar dacă proteinuria depășește valoarea „nefrotică” nu se însoțește de edeme și de celelalte modificări paraclinice ale sindromului nefrotic.

(4) Proteinuria tisulară

Este întâlnită în leziuni de tip inflamator sau în neoplazii ale tractului urinar.

Valorile proteinuriei tisulare nu depășesc 0,5 g/24 ore.

(5) **Alte proteinurii** - orice efracție limfatică, arterială sau venoasă în căile urinare aduce proteine în concentrație egală cu cea din sânge sau limfă.

(6) Concluzii

Sediul proteinuriei poate fi **prerenal** (prin filtru renal integru se elimină sub 100 mg proteine normale sau cantități mari dacă există proteine patologice în sânge), **renal** (prin creșterea permeabilității glomerulare +/- tulburări de reabsorbție tubulară +/- hipersecreție tubulară) sau **postrenal** (în infecții și tumori ale tractului urinar).

Sediul proteinuriei poate fi precizat prin coroborarea celorlalte elemente clinice și paraclinice care o însoțesc. Exemplu - când se asociază cu hematurie, sunt 2 posibilități:

- proteinurie la fel de intensă ca hematuria - **glomerulopatie**;
- hematiile sunt dismorfice (dismorfismul eritrocitar are aceeași semnificație ca și cilindruria eritrocitară) - **proteinurie glomerulară**. Dacă hematiile nu sunt dismorfice, proteinuria este de tract urinar.

f. Clasificarea cantitativă

Proteinuria poate fi minimă, mijlocie, mare sau masivă, caracter ce poate orienta asupra etiologiei:

- **proteinuria minimă** (discretă) nu depășește 0,5 g/24 ore și se întâlnește în nefropatiile interstițiale, nefroscleroza hipertensivă, nefropatii tubulare, afecțiuni postrenale, toate nefropatiile ajunse în insuficiență renală cronică severă;
- **proteinuria mijlocie** are valori între 0,5-3 g/24 ore (1-2 mg/min) și este întâlnită în glomerulopatii acute sau cronice, primare sau secundare;
- **proteinuria masivă**, depășind 4-5 g/24 ore (record de 72 g/24 ore) este caracteristică glomerulopatiilor care evoluează cu sindrom nefrotic, dar se poate întâlni și în mielom multiplu, filarioză.

C. MANIFESTĂRI GENERALE ÎN AFECȚIUNILE RENALE

Rinichiul are rol esențial în menținerea unor constante ale homeostaziei și anume:

1. **izovolemia** - volum și repartiție constante ale lichidelor;
2. **izotonia** - menținerea unei presiuni osmotice eficace, constante;
3. **izoionia** - concentrație constantă a electroliților;
4. **izohidria** - menținerea unor valori constante ale substanțelor tampon și eliminarea deșeurilor acide (H^+), deci reglarea echilibrului acido-bazic;
5. **menținerea unor valori normale** - nici mai mari, nici mai mici - ale **cataboliților azotați**;
6. **menținerea valorilor normale ale presiunii arteriale**;
7. **funcția endocrină**.

Răsunetul general al afecțiunilor renale se traduce prin cele două mari sindroame: insuficiența renală acută și insuficiența renală cronică;

- retenția hidrosalină și creșterea reninemiei vor fi responsabile de hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, edem cerebral;
- dezechilibrul acido-bazic care se instalează secundar deficitului funcțional renal poate pune viața în pericol;
- retenția azotată este doar un marker al reducerii acute a RFG sau cronice de nefroni funcționali activi;
- anemia are ca mecanism principal deficitul de eritropoetină;
- tulburările digestive sunt corelate cu severitatea retenției azotate;
- dintre diselectrolitemii, cea care are semnificație de prognostic sever imediat este hiperkalemia (corelată cu oligoanuria și dezechilibrul acido-bazic);
- manifestările neurologice sunt secundare diselectrolitemiilor și, în mică măsură, retenției azotate;
- tulburările respiratorii survin secundar hipervolemiei și fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă;
- infecțiile bacteriene ale parenchimului renal evoluează cu stare toxico-septică;
- afectarea rinichiului produce perturbări mai mult sau mai puțin severe în întregul organism (detalii în capitoul IRC).

II. EXAMENUL FIZIC AL APARATULUI URINAR

A. INSPECȚIA

1. Inspecția generală

- **Poziția** bolnavului renal este **activă**, cu excepția:

- a. **colicii renale** - când este agitat, în căutarea unei poziții antalgice;

- b. **coma uremică** - când bolnavul este imobilizat la pat, cu respirație acidotică, uneori prezintă convulsii;

- **nefropatia diabetică severă cu cecitate** - imobilizare la pat.

- **Faciesul** este buhăit, cu edeme palpebrale în glomerulopatiile acute și în cele care evoluează cu proteinurie nefrotică. Privirea este fixă la cei cu retinopatie diabetică sau hipertensivă severă.

- Tegumentele sunt palide - paliditatea sclerelor este și mai evidentă - și această paloare este mai **evidentă** la glomerulopați, iar în insuficiența renală cronică se **accentuează** paralel cu creșterea nivelului creatininemiei. Tot în insuficiența renală cronică - mai ales în nefropatiile interstițiale - tegumentele au un aspect pământiu, pseudoaddisonian, prin acumularea de urocromi.

- Uneori edemul - care poate evolua până la anasarcă - este semnul clinic major.

- Conjunctivele injectate, pruritul generalizat și rebel la tratament se datoresc tulburărilor metabolismului calcic.

- La dializații cronice se pot observa căile de abord vascular: fistula arteriovenoasă Cimini-Brescia sau shunt-ul Scribner-Quinton.

2. Inspecția abdomenului, regiunii lombare și organelor genitale

- Examenul regiunii lombare descoperă uneori deformarea cu caracter inflamator produsă de un flegmon perinefretic.

- Nefromegalia - din tumori, boală polichistică renală - este evidentă pe flancuri ca o bombare uni- sau bilaterală.

- Inspecția hipogastrului permite să se constate, mai ales la subponderali, deasupra pubisului și pe linia mediană, globul vezical care uneori urcă până la ombilic. Acest aspect este revelator pentru retenția de urină.

- Meatul urinar poate fi acoperit de o secreție patologică, cum se întâmplă în uretrita gonococică. Prepuțul este și el adesea sediul unor leziuni: fimoza - strâmtorarea orificiului prepuțial, poate fi congenitală sau dobândită; parafimoza - strâmtorarea glandului printr-o inflamație la nivelul prepuțului.

- Examenul perineului poate evidenția fistule sau abcese; examinarea scrotului în ortostatism permite decelarea eventualelor tumori ale testiculului sau a unui varicocel care poate fi simptomatic, sugestiv pentru o tumoră renală.

B. PALPAREA

1. Metode de palpăre a rinichilor

Rinichii nu se palpează. Este considerată normală palpărea polului inferior al rinichiului drept la indivizii subponderali și/sau longilini.

Sunt folosite trei metode de palpăre a rinichiului:

- a. **metoda Guyon** (prin balotaj) - bolnav în decubit dorsal; o mână este plasată în regiunea lombară cu vârful degetelor în unghiul costo-vertebral, iar cealaltă mână pe peretele abdominal, în hipocondrul respectiv. Mâna din regiunea lombară caută să apropie cât mai mult rinichiul de mâna plasată pe peretele abdominal (mâna care palpează), recomandându-i-se bolnavului să respire adânc. La sfârșitul expirului mâna aflată în lombă împinge brusc și repetat rinichiul spre mâna așezată pe abdomen. Această manevră - de balotaj - evidențiază contactul lombar al unei posibile formațiuni tumorale, semn caracteristic pentru originea sa renală. Este obligatoriu ca această manevră să fie efectuată și în ortostatism.

b. metoda Israel - aceeași manevră ca mai sus, dar bolnavul va fi în decubit lateral opus rinichiului pe care îl palpăm, cu coapsele flectate pe bazin.

c. metoda Glenard (monomaneală), folosită uneori la subponderali; policele reprezintă „mâna abdominală“, iar celelalte patru degete formează „mâna lombară“. Bolnavul va fi în decubit dorsal, cu coapsele flectate pe bazin.

O formațiune palpată printr-unul din cele trei procedee poate fi rinichiul dacă:

- coboară în inspir profund;
- este sonoră la percuție (prin interpoziția colonului);
- are contact lombar;
- are consistență elastică, suprafață netedă și regulată, nedureroasă;
- nu prezintă o mobilitate apreciabilă prin palpate.

2. Ptoza renală - mobilitatea rinichiului devine evidentă în ptoza renală:

- palparea polului inferior reprezintă **ptoza renală gr.I**;
- palparea întregului rinichi este caracteristică **ptozei gr.II**;
- când polul inferior al rinichiului depășește creasta iliacă vorbim despre **ptoza renală gr. III** (aceasta include și rinichiul „vagabond“).

3. Cauzele nefromegaliei sunt:

a. Bilaterale

- **boala polichistică renală** - nefromegalie multiboselată;
- **hidronefroza** (dilația aparatului pielocaliceal; poate fi și unilaterală) - nefromegalie adesea asimetrică;

- **pionefroza** (dilația cu conținut purulent a aparatului pielocaliceal) - ca la hidronefroza, la care se adaugă reacția inflamatorie perirenală;

b. Unilaterale

- **neoplasmul renal** - nefromegalie dură, cu margini neregulate;
- **chistul solitar al rinichiului** - localizat la un pol al rinichiului, fără deformarea restului rinichiului;

- **hipertrofia compensatorie** - nefromegalie netedă, mobilă.

4. Palparea hipogastrului poate evidenția un glob vezical ca o masă elastică sub tensiune variabilă, foarte sensibilă, cu contururi regulate, rotunde, cu convexitate superioară.

La bărbat este obligatorie explorarea prostatei, iar la femei - tușul vaginal, eventual combinat cu palparea hipogastrică.

5. Palparea punctelor dureroase

a. Puncte posterioare

(1) Punctul costo-vertebral situat la nivelul unghiului format de coasta a XII-a cu coloana vertebrală. Corespunde rinichiului, bazinetului și extremității superioare a ureterului.

(2) Punctul costo-lombar se află în vârful unghiului format de coasta a XII-a cu mușchii masei lombare.

b. Puncte anterioare

(1) Punctul subcostal - ce corespunde extremității anterioare a coastei a X-a.

(2) Punctul paraombilical - situat la intersecția unei linii orizontale care trece prin ombilic cu linia verticală care trece prin punctul Mc Burney.

(3) Punctul ureteral inferior se localizează prin tușul rectal sau vaginal.

C. PERCUȚIA

Rareori, în nefromegaliile importante, se poate decela o nefromegalie importantă care pornește din lombă până în hipocondrul drept sau stâng. Percuția hipogastrului este utilă pentru evidențierea globului vezical ca o matitate mediană cu convexitatea superioară. Percuția descendentă cu marginea cubitală a mâinii, la nivelul regiunii inferioare a toracelui posterior și în regiunea lombară (manevra Giordano) este dureroasă în afecțiunile inflamatorii ale bazinetului și cele perinefretice.

D. AUSCULTAȚIA

În stenoza de arteră renală la auscultația regiunii lombare sau a abdomenului, la nivelul regiunii inferioare a rebordului costal, se pot descoperi sufluri patologice.

III. URINA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ

Prin examenul urinei se urmăresc:

1. Caractere fizice: volum, densitate, transparență, reacție, miros, culoare.
2. Structură chimică: se identifică calitativ și cantitativ substanțele eliminate normal în urina definitivă; prezența de substanțe străine, identificate de asemenea calitativ și cantitativ.

3. Structura citologică (sedimentul celular).

Examenul urinar se completează, când este cazul, prin examinarea calculilor urinari.

A. EXAMENUL FIZIC AL URINEI

1. Volumul urinar

Diureza/24 ore are valori normale cuprinse între 800-2000 ml (0,5-1,5 ml/min; circa 20 ml/kg); diureza minimă necesară epurării cataboliților zilnice de către un rinichi normal este de 500 ml/zi. Raportul normal între diureza nocturnă și cea diurnă este 4/1 - 2/1.

2. Densitatea

● Valorile densității urinare sunt dependente, la un rinichi integru morfofuncțional, de aportul hidric, conținutul în sodiu al alimentației, pierderile de lichide prin transpirație și scaun, aport de proteine etc.

● **Valori normale:** 1001-1040; măsurarea densității se face cu urodensimetrul etalonat la 15 °C. Corecțiile valorilor densității urinare se fac astfel:

- pentru fiecare 3 °C în plus față de temperatura de etalonare, se adaugă la densitatea citită 0,001;

- se scade 0,001 pentru fiecare 2 g proteine;

- pentru fiecare 2,5 g de glucoză se scade 0,001.

● Stimulii care determină intervenția rinichiului în reglarea echilibrului hidro-electrolitic sunt reprezentați de modificările osmolarității sanguine, în care masa particulelor dizolvate nu are nici un rol: o particulă mică cum este sodiul are o intervenție egală cu o particulă mare de proteină. Din această cauză determinarea osmolarității urinei reflectă mai fidel funcția de concentrare a rinichiului. Între densitate și osmolaritate există o corelație destul de bună (exemplu: unei osmolarități urinare de 1200 mOsm îi corespunde o densitate de 1025).

● Densitatea urinară scade după aport excesiv de lichide și crește la limitarea aportului de lichide, după ingerarea de alimente uscate sau/și excesiv sărate, din cauza unor pierderi excesive de lichide pe căi extrarenale (transpirație abundentă, febră, polipnee, diaree, vărsături, în plăgi operatorii sau suprafețe întinse de arsură).

● Regula este ca, la un rinichi normal, scăderea diurezei să evolueze cu creșterea densității. Reducerea valorilor densității urinare este observată în afecțiunile tubulare (afecțiunile interstițiale evoluează de asemenea cu densitate joasă prin leziunile tubulare secundare) și în fazele avansate ale insuficienței renale cronice, indiferent de afecțiunea de fond, mecanismul fiind reducerea numărului de nefroni funcționali activi.

● Creșteri ale valorilor densității urinare peste 1040 se întâlnesc în cazul proteinuriei și glucosuriei masive, după eliminarea substanțelor de contrast folosite pentru urografie, în cazul administrării de dextran, în cazul determinării densității unei urini care a fost conservată în frigider. Valorile densității peste 1010 sunt definite ca hiperstenurie; valoarea de 1010, egală cu a plasmiei, este numită izostenurie, iar valorile sub 1010 - subizostenurie. Valorile nu depășesc 1001-1003 în diabetul insipid.

3. Transparența

Urina proaspăt emisă este clară și transparentă; își modifică transparența prin precipitarea sărurilor pe care le conține: fosfați, urați, oxalați, carbonați etc., prin multiplicare microbiană sau prin prezența de hematii, leucocite. Urinile tulburi care se clarifică la cald sunt hiperconcentrate în urați de Na și NH₄, substanțe insolubile la rece. Adăugând acid acetic se dizolvă oxalații de calciu; acidul acetic dizolvă și carbonații de calciu cu degajare

de CO_2 . Acizii puternici dizolvă fosfații amoniaco-magnezieni și fosfații de calciu; sulfatul de calciu este insolubil în acizi. Piuria capătă un aspect gelatinos în prezența NaOH 10%.

4. Reacția

● **Valori normale - pH= 4,6-8.** Alimentația echilibrată dă valori ale pH-ului în jurul cifrei 6; o alimentație bogată în vegetale modifică pH-ul urinei spre alcalin, iar regimurile hiperproteice acidifică urina.

● Aciditatea urinei provine din sărurile acide (fosfați acizi, acid uric și urați), acizi care se găsesc disociați în urină precum și acizi organici). O parte din aciditatea urinei este parțial redusă prin secreția de amoniac a celulelor tubulare renale. Determinarea se face cu pH-metru sau colorimetric.

● Aciditatea urinei este crescută în stările de acidoză metabolică (exemplu: coma diabetică); reacția alcalină se observă după vărsături acide abundente, în infecțiile căilor urinare cu germeni ureazosecretori

● Importanța pH-ului urinar este evidentă în următoarele situații:

- **litiaza urinară:** litiaza urică se produce în urini acide; menținerea unui pH alcalin este un mijloc terapeutic important; litiaza fosfat-amoniaco-magneziană se produce în urină alcalină (pH-ul alcalin fiind realizat, de regulă, de infecția cu *Proteus*), dar acidifierea urinei este ineficientă terapeutic;

- **tratamentul cu antibiotice** este bactericid în funcție de pH-ul urinei și antibioticul folosit: ex. streptomcina, kanamicina sunt mai eficiente în terapia unei infecții urinare care evoluează cu urină alcalină (alcalinitate pe care o putem realiza prin administrare de bicarbonat de sodiu);

- în **cursul intoxicației cu salicilați** este obligatorie menținerea unui pH urinar alcalin pentru controlul intoxicației;

- în cazul suspiciunii unei **necroze tubulare acute**, pH-ul urinar acid exclude acest diagnostic.

● De menționat:

- urina alcalină distruge cilindrii și hematiile dacă este conservată la temperatura camerei;

- alcalinitatea postprandială a urinei este obișnuită datorită secreției gastrice de HCl ;

- în timpul somnului urina devine intens acidă datorită hipercapniei.

5. Mirosul

Mirosul caracteristic al urinei proaspete este datorat acizilor volatili. Urinile infectate au un miros amoniacal, neplăcut, uneori fetid, iar în diabet și inanție un miros caracteristic de mere putrede (corpi cetonic). Urina mai capătă un miros neplăcut după ingestia de sparanghel, hrean, usturoi (datorită fermentării mercaptanilor). Urina conservată are un miros amoniacal caracteristic datorat activității bacteriene de descompunere a ureei.

6. Culoarea

● Urina normală are o culoare galbenă datorită prezenței pigmentilor fiziologici:

- de proveniență **renală** - urocromul provenit din urocromogen, uroeritrină, uroezerină;

- de proveniență **extrarenală** - pigmenti biliari, urobilina provenită din urobilinogen și cantități mici de porfirine, rezultate în timpul sintezei hemului sau altor compuși porfirinici nehemici.

● **Urimi decolorate** apar în:

- aport crescut de lichide;

- reducerea perspirației;

- nefrite interstițiale cronice;

- diabet zaharat necompensat;

- diabet insipid;

- ingestie de alcool;

- administrare de diuretice;

- insuficiența renală cronică;

- insuficiența renală acută, faza de reluare a diurezei;

- dietă bogată în vegetale.

● Urini hipercolorate apar în:

- urina concentrată;
- aport hidric redus;
- hipersudorație;
- febră;
- dieta hiperproteică;

Celelalte modificări de culoare a urinelor hiperchrome au fost descrise la hematurie.

● Alcaptonuria modifică culoarea urinei în brun negru datorită acidului homogentizic.

Este datorată lipsei oxigenazei specifice a acidului homogentizic, produs metabolic al aminoacizilor aromatici (fenilalanina și tirozina);

● Melanuria semnifică prezența unei tumori melanice, cel mai ades maligne (melanosarcom);

● Administrarea albastrului de metilen ca dezinfectant urinar sau a amitriptilinei determină apariția unei urini verzui; administrarea de triamteren dă o culoare albastră.

B. EXAMENUL CHIMIC AL URINEI**1. Bilirubina****● Valori normale** = 0-0,02 mg %

● Este formată în celulele reticuloendoteliale ale splinei și măduvei osoase prin distrugerea hemoglobinei. Este fixată pe albumine și transportată la ficat.

● Prezența bilirubinei în urină indică o afecțiune hepatocelulară sau prezența unei obstrucții biliare intra- sau extrahepatice. Bilirubinuria va crește în toate afecțiunile care cresc nivelul bilirubinemiei conjugate. În mod obișnuit găsim o cantitate redusă de urobilinogen în urină, bilirubina fiind absentă. Este de asemenea absentă în bolile care produc hemoliză.

2. Urobilinogen**● Valori normale/24 ore** = 1-4 mg

● Urobilinogenul și bilirubina sunt pigmenți biliari. Bilirubina excretată de ficat ajunge în intestin unde, sub acțiunea bacteriilor se transformă parțial în urobilinogen care este:

- eliminat prin fecale;

- reabsorbit și, prin fluxul porții, ajunge înapoi la ficat, pentru a fi din nou eliminat în bilă; în această trecere spre ficat o parte scapă în circulație, fiind eliminat renal.

● Implicații clinice

Valorile urobilinogenului sunt crescute în acele afecțiuni care:

(1) cresc producția de bilirubină:

- anemii hemolitice;
- anemia megaloblastică;
- malarie.

(2) și/sau care împiedică ficatul să capteze urobilinogenul reabsorbit și transportat parțial spre ficat:

- hepatita infecțioasă și toxică;
- infarct pulmonar;
- angiolite;
- ciroză;
- mononucleoză infecțioasă;
- insuficiență cardiacă congestivă.

● Valori normale sau scăzute sunt întâlnite în:

- litiaza coledociană;
- cancer de cap de pancreas.

● Medicamentele care cresc valorile urobilinogenului urinar -PAS, BSP, clorpromazină, fenotiazine - au ca efecte secundare fie hemoliza, fie colestaza. Urobilinogenuria normală are o variație diurnă cu un peak la ora 16.

3. Hormonii gonadotropi (FSH; LH)**● Valori normale FSH:** Bărbați = 4 - 25 UI/ml

Femei = 4-30 UI/ml

menopauză = 40- 50 mUI/ml

intermenstrual = de 2 ori nivelul bazal

● Valori normale LH: Bărbați = 7-24 UI/ml

Femei = 6-30 UI/ml

menopauză = peste 30 UI/ml

intermenstrual = de peste 3 ori nivelul bazal

● Măsurarea hormonilor gonadotropi FSH și LH este utilă pentru a diferenția o insuficiență gonadică primară de o insuficiență gonadică secundară insuficienței stimulări gonadotropice pituitare. La femei FSH induce maturarea foliculului ovarian, maturare care permite producerea - sub controlul LH - de estrogeni de către foliculul ovarian. FSH și LH induc ovulația. La bărbați FSH stimulează spermatogeneza, iar LH secreția de androgeni.

● Scăderea FSH apare în:

- tumori ovariene feminizante sau virilizante, când producția este inhibată ca urmare a hipersecreției estrogenice;

- insuficiență hipofizară;

- anorexie nervoasă;

- neoplasme de testicul sau adrenale care secretă estrogeni sau androgeni.

● Creșterea valorilor FSH apare în:

- sindrom Turner (disgenezie ovariană); 50% din cazurile de amenoree primară au sindrom Turner;

- sindrom Klinefelter;

- pubertate precoce idiopatică sau secundară leziunilor SNC;

- sindrom de feminizare testiculară completă;

- insuficiență gonadică primară.

4. Pregnandiol

● Valori normale: faza proliferativă = 0,5- 1,5 mg/24 ore

faza luteală = 2-7 mg/24 ore

menopauză = 0,2-1,0 mg/24 ore

sarcină = 5-63 mg/24 ore

● Este un test care măsoară funcția ovariană și placentară și se efectuează când se suspectează un deficit de progesteron (pregnandiolul este metabolitul principal excretat al progesteronului). Excreția este crescută în sarcină și scăzută în deficiența luteală sau insuficiența placentară.

5. Pregnantriol

● Valori normale: adult <2 mg/24 ore

copil < 1 mg/24 ore

● Este un metabolit al 17-hidroxiprogesteronului; dozarea sa urinară/24 ore se face pentru a diagnostica un sindrom adrenogenital (defect al 21-hidroxilării).

● Niveluri crescute de pregnantriol urinar se întâlnesc în hiperplazia adrenocorticală congenitală și în sindromul Stein-Leventhal.

6. Acid 5-hidroxiindolacetic

● Calitativ - absent.

● Cantitativ = 2-20 mg/24 ore (60-100 mEq/24 ore).

● Serotonina este un hormon vasoconstrictor produs de celulele argentafine ale tractului gastro-intestinal care reglează contracția musculaturii netede; acidul 5-hidroxiindolacetic este un metabolit denaturat al serotoninei și valorile sale cresc (peste 100 mg/24 ore) în tumorile carcinoide.

● Valori între 10-100 mg sunt întâlnite în sciatalgia hiperalgică, sprue netropical, tromboze, hemoragii.

● În zilele premergătoare dozării urinare vor fi evitate bananele, alunele, nucile de avocado, ananasul deoarece conțin serotonină; de asemenea nu vor fi folosite medicamente ca: reserpina, fenacetina, melphalan, 5-fluorouracil, cofeina, metisergid-maleat, care dau rezultate fals pozitive.

● Rezultate fals negative (deoarece deprimă producția de acid 5-hidroxiindolacetic) dau și următoarele medicamente: ACTH, heparina, IMAO, imipramina, metildopa, fenotiazinele, metenamina.

7. Acidul vanilmandelic

● Valori normale = până la 9 mg/24 ore.
● Testul se face în cazul suspiciunii de feocromocitom; acidul vanilmandelic este cel mai important metabolit al catecolaminelor.

● Valori crescute sunt întâlnite în:

- feocromocitom;
- neuroblastoame;
- ganglioneuroame;
- ganglioblastoame;

● Valori crescute pot să apară în cazul înfometării sau al ingerării următoarelor alimente: ceai, cafea, cacao, banane, sucuri de fructe, brânză, băuturi carbogazoase, chewing-gum, gelatină etc.

● Numeroase medicamente cresc nivelul urinar al acidului vanilmandelic: aspirina, clorpromazina, acid nalidixic, oxitetraclina, penicilina, levodopa, litiu, nitroglicerina; altele dau rezultate fals negative: clofibrat, guanetidina, metildopa, substanțele de contrast iodate, clonidina, rezerpina.

8. 17-cetosteroizii și 17-hidroxi-cetosteroizii (17-KS; 17-OHKS)

● Valori normale 17-KS: Bărbat = 8-18 mg/24 ore

Femei = 5-15 mg/24 ore

17-OHKS = 10 mg/24 ore

● Valori crescute ale 17-KS sunt prezente în sindromul Cushing, eclampsie, pancreatită acută, terapie cu ACTH; valori scăzute în boala Addison, boala Simmonds, hipopituitarism, cretinism. Valori crescute de 17-OHKS indică hiperplazia corticosuprarenalei, tumori ale corticosuprarenalei care evoluează cu sindrom adrenogenital. Numărul mare al medicamentelor care cresc/scad nivelul 17-KS și 17-OHKS impune întreruperea oricărei medicații înainte de efectuarea dozării.

9. Porfirine și porfobilinogen

● Valori normale: porfobilinogen = 0-2 mg/24 ore

porfirine = 50-300 mg/24 ore

DLA, ALA = 1,0-710 mg/24 ore

● Porfirinele sunt compuși ciclici rezultați din acid delta-aminolevulinic și acid aminolevulinic, care participă împreună cu alte hemoproteine la formarea hemoglobinei.

● Tulburările metabolismului porfirinelor (exemplu: în hepatopatii, intoxicație cu plumb, pelagră, intoxicație cu tetraclorură de carbon sau cu benzină) duc la creșterea eliminării urinare de porfirine și porfobilinogen, cu modificarea în roșu închis a culorii urinei.

● Urina devine fluorescentă când este expusă la lumină ultravioletă (recipientul cu urină recoltată va fi ferit de lumină).

● Reacții fals pozitive pot apărea după administrarea de sulfametoxazol, tetraciclină, antipiretice, barbiturice, sulfonamide.

10. Amilazuria (clearance)

● Valori normale: 2-15 UI/oră

35-260 U Szomogyi/oră

260-950 U Szomogyi/24 ore

● Valori crescute sunt întâlnite în pancreatita acută, litiaza coledociană, ulcer peptic, inflamație a glandelor salivare.

● Testul de clearance se practică pe o durată de 2 ore și este mai sensibil decât determinarea amilazemiei, în special pentru diagnosticarea atacurilor de pancreatită acută la bolnavi cu dureri abdominale care sunt intense și, aparent, sine materia.

11. Fenilcetonuria

● Valori sanguine normale: <4 mg/100 ml.

- Fenilcetonuria este o boală genetică care duce la întârziere mentală și leziuni cerebrale. Este rezultatul absenței unei enzime care transformă fenilalanina în tirozină; leziunile cerebrale sunt date de acidul fenilpiruvic, un metabolit al fenilalaninei.

- În fenilcetonurie valorile fenilalaninemiei depășesc 15 mg/100 ml; nivelul tirozinei sanguine nu depășește niciodată 5 mg/100 ml.

12. Hidroxiprolina urinară

- Valori normale: Totală = 22-77 mg/24 ore
Liberă = 0-2 mg/24 ore

- Hidroxiprolinuria este marker al resorbției osoase, iar fosfataza alcalină reflectă formarea osoasă.

- Hidroxiprolinuria indică severitatea bolii Paget și răspunsul la tratament; este un indicator important al distrucției osoase secundare unor tumori primitive sau metastatice.

- Hidroxiprolinuria **liberă** crește în hidroxiprolinemie, boală ereditară cu transmitere autosomal recesivă și în iminoglicinuria familială.

- Hidroxiprolinuria **totală** crește în: hiperparatiroidism, boala Paget, sindromul Marfan, sindromul Klinefelter, osteoporoză, tumori osoase, mielom.

13. Lizozimuria

- Valori normale: <3 mg/24 ore (<2 μg/ml)

- Lizozimul (muramidaza) eliminat în urină provine din degradarea granulocitelor și monocitelor.

- Valori mult crescute sunt întâlnite în leucemia mielomonocitară acută și în leucemia granulocitară cronică; valori moderat crescute întâlnim în nefropatii, enterită regională, infecții cronice, rejet de grefă renală.

14. Leucin-amino-peptidaza (LAP)

- Valori normale: 2-18 unități/24 ore

- Este un marker al litiazei coledociene și al metastazelor hepatice, valorile cele mai mari fiind întâlnite în neoplasmul de pancreas.

- În obstrucția biliară are valori care cresc paralel cu cele ale fosfatazei alcaline, dar LAP are valori normale în tumorile osoase primitive sau metastatice.

15. Arilsulfataza

- Valori normale: 1,0 U/litru

- Este un indicator al bolilor lizozomale de depozit.

- Valorile sale **scad** în leucodistrofia metacromatică și **cresc** în mucopolidozele II și III.

16. Cistina

- Valori normale: 2-28 mg/oră

- Determinarea este utilă pentru a diferenția cistinuria (boală moștenită) de cistinoză.

- Cistinuria evoluează cu litiază vezicală și cu creșterea eliminării urinare de lizină, ornitină, arginină, cistină; cistinoza produce depozite tisulare de cistină, fără modificări ale excreției urinare de aminoacizi.

17. Substanțe anorganice

a. Clorul (Cl)

- Valori normale: sânge 95-105 mEq/l; urină = 110-250 mEq/24 ore (10-20 g NaCl).

- Valorile zilnice diferă în funcție de perspirație și de aportul de sare; mișcările clorului urmează, de regulă, pe cele ale sodiului și apei.

- Anomaliile cloremiei și cloruriei se asociază frecvent cu perturbările patologice ale eliminării produșilor azotați (hiperazotemia prin cloropenie după vărsături repetate la bolnavi cu stenoză pilorică) sau perturbări ale echilibrului acido-bazic secundare suferinței tubilor renali (acidoza tubulară renală hipocloremică sau hipercloremică).

- Determinarea cloruriei poate fi utilă în postoperator pentru a diagnostica deshidratarea sau pentru a adapta schema terapeutică în vederea prevenirii oricărei diselectrolitemii, ca și în urmărirea eficienței dietei hiposodate (de exemplu la un bolnav cardiovascular cu un sindrom hidropigen - un subiect care respectă dieta hiposodată elimină <0,6 gNaCl/100 ml).

● Hipocloruria este întâlnită în:

- sindrom de malabsorbție;
- stenoză pilorică;
- aspirație gastrică prelungită;
- sindroame diareice;
- hipersudorație;
- insuficiență cardiacă.

● Hipercloruria este întâlnită în:

- boala Addison;
- deshidratare;
- înfometare;
- intoxicație cu salicilați;
- administrare de diuretice mercuriale sau tiazidice.

b. Sodiul (Na^+)

- Valori normale: sânge = 135-145 mEq/l; urină = 100-200 mEq/24 ore (4-8 g NaCl).

● Natriureza oferă date globale asupra stării funcționale a rinichiului și suprarenalelor, ca și asupra dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice. Sodiul participă la menținerea echilibrului acido-bazic prin capacitatea sa de a se combina cu clorul și bicarbonatul; prin pompa Na/K participă la asigurarea unei balanțe hidroelectrolitice intra- și extra-celulare.

● Este filtrat glomerular (20.000 mEq/24 ore); este reabsorbit (80%) în tubul contort proximal; la nivelul tubului distal și colector, prin intermediul schimburilor ionice aflate sub control hormonal, rinichiul realizează restul reabsorbției sodiului.

● În condiții de deficit de Na, rinichiul va reabsorbi procentual o mai mare parte din Na filtrat, reducându-se astfel natriureza; în cazul excesului de Na un rinichi normal răspunde prin creșterea natriurezei.

● Hipernatriureza apare în:

- deshidratare;
- înfometare;
- intoxicație cu salicilați;
- insuficiență adrenocorticală;
- administrare de diuretice mercuriale și tiazidice;
- insuficiență renală cronică;
- unele nefropatii interstițiale;
- acidoza diabetică;
- HTA.

● Hiponatriureza este întâlnită în:

- sindrom de malabsorbție;
- insuficiență cardiacă congestivă;
- sindroame diareice;
- hipersudorație;
- insuficiență renală acută;
- hiperaldosteronism;
- boala Cushing.

● Factorii importanți în volumul natriurezei sunt aportul de sare și starea funcțională renală.

c. Potasiul (K^+)

- Valori normale kaliemie = 3,5-5 mEq/litru; kaliureză = 40-80 mEq/litru

● Rareori aportul excesiv depășește posibilitățile rinichiului de a elimina K; hiperkaliemiile cu risc vital sunt cele care se însoțesc de diminuarea diurezei sub 500 ml/24 ore.

● În sindromul piloric sau în aspirația gastrică prelungită, alcaloza care se instalează menține kaliureza la valori normale sau crescute, în pofida depleției potasice.

● La bolnavii cu deficit potasic pH-ul urinar tinde să scadă; ionii de H sunt secretați în schimbul ionilor de Na, ionii de H și K fiind excretați prin același mecanism.

● Raportul normal kaliureză/natriureză este de 1/3-1/6.

● **Hiperkaliureza** se întâlnește în:

- insuficiența renală cronică;
- acidoza diabetică;
- acidoza tubulară renală;
- deshidratare;
- înfometare;
- hiperaldosteronism;
- boala Cushing;
- intoxicația cu salicilați;
- administrare de diuretice mercuriale, tiazidice, acetazolamidă.

● **Hipokaliureza** apare în:

- sindrom de malabsorbție;
- sindrom diareic;
- insuficiență renală acută (în faza oligurică);
- insuficiență adrenocorticală.

d. Calciul (Ca^{++})

● Valori normale calcemie = 9-11 mg/dl (4,5-5,3 mEq/l); calciurie = 150 - 250 mEq/24 ore.

● Se elimină urinar sub formă de combinații solubile (fosfați acizi, bicarbonați, cloruri).

● **Hipercalcemia** apare în:

- hiperparatiroidism;
- sarcoidoză;
- neoplasme mamare și pulmonare;
- metastaze neoplazice;
- mielom cu metastaze osoase;
- boala Wilson;
- acidoza tubulară renală;
- excesul de glucocorticoizi;
- postprandial;
- după administrare de steroizi anabolici, androgeni, vitamina D;
- aport excesiv de Na și Mg;
- aport excesiv de lapte și derivate.

● **Hipocalcemia** este datorată:

- hipoparatiroidismului;
- deficitului de vitamina D;
- sindromului de malabsorbție;
- administrării de tiazidice;
- aportului crescut de fosfați.

e. Fosforul (P)

● Concentrația sanguină normală 2,5-4,8 mg/dl.

● Fosfaturia - sub formă de fosfați minerali (de Na, Ca, K, Mg) - are valori normale de 2-3 g/24 ore.

● Este **scăzută** în rahitism, boli renale (scleroze renale cu acidoză), boli hepatice (icter grave, ciroze), boli infecțioase febrile.

● Este **crescută** în hiperparatiroidism, acidoză (diabet), leucemii, cancer după röntgentherapie.

f. Magneziul (Mg)

● Magnezemia normală 1,8-3 mg/dl (1,5-2,5 mEq/l).

● Magneziuria normală este de 60-150 mg/24 ore (3,4 - 14,2 mEq).

● Este scăzută în insuficiența renală cronică, diareea cronică etc. și crescută în „nefritele cu pierderi de magneziu”.

g. Ionograma plasmatică și urinară

● Sărurile din plasmă sunt purtătoare de sarcini electrice negative (anioni) și pozitive (cationi).

● Acești ioni au rol în menținerea în stare coloidală a proteinelor plasmiei sanguine, în schimburile osmotice dintre celule și plasmă, dintre plasmă și lichidul interstițial și influențează proteinele cu activitate enzimatică din organism.

● Un lichid în echilibru ionic trebuie să conțină același număr de mEq anioni și mEq cationi.

● Pentru transformarea mg% în mEq se înmulțește concentrația cu 10 și se împarte la greutate atomică/valența elementului.

$$\text{mEq}/ = \frac{\text{concentrația} \times 10}{\text{greutatea atomică/valență}}$$

$$\text{mEq}/ = \frac{\text{concentrația} \times 10 \times \text{valență}}{\text{greutatea atomică}}$$

Compoziția ionică (valori normale) a plasmei în ioni

CATIONI

Na ⁺ =	142 mEq/l
K ⁺ =	5 mEq/l
Ca ⁺⁺ =	5 mEq/l
Mg ⁺⁺ =	3 mEq/l

ANIONI

Cl ⁻ =	103 mEq/l
CO ₃ H ⁻ =	27 mEq/l
PO ₄ H ⁻ =	2 mEq/l
Acizi organici =	6 mEq/l
Proteine =	16 mEq/l

Total cationi = 155 mEq/l Total anioni = 155 mEq/l

Compoziția ionică (valori normale) a urinei în mEq/

CATIONI

Na ⁺ =	120-190 mEq/
K ⁺ =	50 Eq/
Ca ⁺⁺ =	150-250 mEq/
Mg ⁺⁺ =	8 Eq/

ANIONI

Cl ⁻ =	120-190 mEq/
PO ₄ H ⁻ =	25-30 mEq/
CO ₄ ⁻ =	20-30 mEq/

18. Substanțe organice - produși azotați

a. Creatinina

În mod normal, creatinina filtrează glomerular (800 - 1500 mg/24 ore) și se elimină integral prin urină, datorită greutății moleculare mici și a faptului că nu circulă legată de proteinele plasmatică (producție zilnică 15-20 mg/kg la femei și 20-25 mg/kg la bărbați); secreția tubulară intervine doar în reducerea severă a numărului de nefroni funcționali activi, situație în care condiția ei de marker al ratei filtrării glomerulare este compromisă.

● Deși nu este considerată o investigație fidelă, nivelul creatininei sanguine este frecvent utilizat ca indicator al funcției renale, date fiind costul crescut și dificultatea efectuării unor investigații mai sofisticate (clearance-urile de inulină sau iotalamat); este efectuată de rutină la toți bolnavii acuti spitalizați, cu sau fără simptomatologie renală, precum și la cei ce primesc droguri potențial nefrotice (aminoglicozide, substanțe de contrast, antiinflamatorii nesteroidiene).

● În stadii precoce ale insuficienței renale determinarea creatininei sanguine nu este edificatoare; valoarea maximă apreciată ca normală variază în funcție de metoda de determinare utilizată și vârstă (0,6 mg/dl la 5 ani de viață, ajungând la 1,3 mg/dl la 40 ani și crescând progresiv); nivelul ei începe să depășească normalul doar după pierderea a peste 50% din funcția renală, iar participarea secreției tubulare la eliminarea renală a creatininei variază mult astfel încât la un număr de nefroni funcționali activi sub 10% creatininemia nu mai reflectă RFG din cauza hipersecreției tubulare.

● Între limitele creatininemiei de 1,5 și 4 mg/dl, modificările urmăresc cel mai fidel clearance-ul inulinei.

● Sarcina este caracterizată prin valori discret scăzute ale creatinei serice; valori peste 0,7 - 0,8 mg/dl sunt sugestive pentru o alterare a funcției renale.

b. Ureea

● Concentrația sanguină normală a ureei este 20-50 mg la 100 ml sânge, iar concentrația urinară 20 - 40 g/24 ore.

● Ureea este produsul final al catabolismului proteic, constituind > 50% din solviții urinari și > 90% din azotul urinar. Nu este produsă, ci excretată de către rinichi, fiind indicator al capacității de concentrație a rinichiului, ca și al eficienței dializei. Eliminarea urinară a ureei este corelată cu aportul de proteine și mecanismele de conservare a apei. Catabolismul proteinelor dă naștere la produși care - spre deosebire de lipide și gliceride - se elimină predominant urinar: uree, amoniu, sulfati, fosfati, acid uric, creatinină. Proteinele și aminoacizii nu sunt stocați în organism; orice aport proteic impune rinichiului o eliminare proporțională de compuși de azot și apă.

● Eliminarea urinară depinde de filtrarea glomerulară și de reabsorbția tubulară a ureei: pentru valori ale filtratului glomerular de 2 ml/min, se elimină prin urină peste 70 % din ureea filtrată; cu cât debitul urinar scade, cu atât proporția de uree eliminată față de cea filtrată este mai mică.

● Metabolizarea a 3 g de proteine ingerate generează 1 g de uree; eliminări crescute de uree urinară se întâlnesc în stările hipercatabolice.

● Valorile ureei urinare la bolnavii cu afecțiuni renale trebuie apreciată în corelație cu conținutul de proteine al alimentației, cu mărirea diurezei și starea funcțională tubulară.

c. Acidul uric

● Uricemia normală este de 3,5- 5 mg%, iar eliminările urinare, funcție de conținutul în purine al dietei, au valori normale de 0,4- 2,0 g/24 ore.

● Valori **crescute** ale uricozuriei apar în:

- gută;
- leucemie granulocitară cronică;
- policitemia vera;
- hepatopatii;
- stări febrile;
- sarcină toxică;
- sindrom Fanconi;
- sindromul de liză tumorală.

● În insuficiența renală cronică concentrația plasmatică a acidului uric crește la valori **moderate**, necorelate cu severitatea insuficienței deoarece paralel cu reducerea filtrării glomerulare se produce o mărire a secreției tubulare și o creștere a uricolizei intestinale.

● Orice **uricemie patologică** întâlnită în insuficiența renală cronică are o altă etiologie decât cea renală.

● Agenți farmacologici

Sunt hiperuricemianți și hipouricemianți. Hiperuricemia se poate produce prin creșterea reabsorbției sau prin scăderea secreției de urat. Invers, creșterea secreției sau scăderea reabsorbției determină hipouricemie.

(1) Droguri care **scad** excreția renală de urați și produc hiperuricemie:

(a) Substanțe care **inhibă secreția**

- salicilații (la doze mici, 5-10 mg/dl);
- pirazinamida;
- acidul nicotinic;
- etambutolul;
- etanolul (prin producția de lactat);
- anumite diuretice „secrete” - furosemidul.

(b) Substanțe care **stimulează reabsorbția** - cele mai multe diuretice (indirect, când volumul lichidului extracelular este diminuat):

- tiazidicele;
- clortalidona;
- furosemidul;
- acidul etacrinic;
- acetazolamida;
- triamteren;
- amiloridul;
- organomercuriale;
- manitolul (și alte diuretice osmotice);
- intoxicația cronică cu plumb;
- intoxicația cronică cu beriliu.

(2) Substanțe care cresc excreția renală de urați și produc hipouricemie

(a) Substanțe care **stimulează secreția**:

- glicina.

(b) Substanțe care **inhibă reabsorbția**:

- probenecidul;
- sulfinpirazona;
- salicilații (doze > 15ml/dl);
- fenilbutazona;
- agenții de contrast;
- glicerilguaiacolatul;
- manitolul;
- majoritatea diureticelor (efect acut, înainte de scăderea volemiei);
- diureticele noi (uricozurie persistentă în pofida hipovolemiei);
- acidul ascorbic (doze > 4g);
- glicopirrolatul.

● Pirazinamida, probenecidul, fenilbutazona și salicilații au efecte **paradoxe** asupra secreției de acid uric. La doze mici, acești agenți produc retenție de acid uric ca rezultat al inhibiției excreției de urați; la doze mari, inhibă și reabsorbția, determinând o excreție crescută.

● Efectele diureticelor asupra excreției de urat sunt paradoxale. Administrarea pe termen scurt a tiazidicelor și a diureticelor de ansă crește excreția de acid uric; administrarea pe termen lung determină o diminuare a excreției și hiperuricemie. Ultimul efect a fost explicat prin contracția volumului lichidului extracelular rezultată din administrarea prelungită de diuretice; hiperuricemia și reducerea excreției de acid uric sunt prevenite dacă pierderile de sare și apă determinate de diuretice sunt înlocuite. În plus, diureticele care sunt transportate în urină tind să competiționeze cu secreția de urat și pot determina o scădere în continuare a excreției de acid uric.

● Unii agenți de contrast sunt uricozurici. Rolul acestui efect uricozuric asupra dezvoltării potențiale a IRA induse de substanțele de contrast este incert.

Substanța	Valori sanguine normale
Uree	20-40 mg/dl
BUN (azot neproteic total)	8-25 mg/dl (2,9-8,9 mmol/l)
Creatinină	0,7-1,5 mg/dl (60-130 μmol/l)
Na	137-147 mEq/l (137-147 mmol/l)
Cl	100-106 mEq/l (100-106 mmol/l)
K	3,5-5 mEq/l (3,5-5 mmol/l)
CO ₂	24-29 mEq/l (24-29 mmol/l)
Ca	8,5-10,3 mg/dl (2,1-2,6 mmol/l)
Fosfați	3-4,5 mg/dl (1-1,5 mmol/l)
Acid uric	3-9 mg/dl (0,18-0,54 mmol/l)
pH	7,35-7,45

C. ALȚI COMPUȘI URINARI

1. Produși de degradare ai fibrinei și factori de coagulare în urină

● depozitele de fibrină la nivelul vascularizației renale joacă un rol important în patogenia leziunilor din bolile cu afectare microangiopatică.

● depozitele de fibrină la nivelul capsulei Bowman contribuie la proliferarea celulelor epiteliale și a macrofagelor din glomerulonefrita crescentică.

● antigene legate de fibrină au fost evidențiate prin microscopie în imunofluorescență la nivelul pereților capilarelor glomerulare, ca și în mezangiu, în sindromul hemolitic-uremic, scleroza sistemică, nefroscleroza malignă și rețetul de grefă renală.

Determinarea produșilor de fibrinoliză în urină și sânge oferă date importante asupra etiopatogeniei bolii.

a. Producții de fibrinoliză

(1) Proveniență

Degradarea fibrinogenului de către plasmină generează produșii de degradare ai fibrinei (PDF), grup heterogen de compuși. Digestia proteolitică secvențială a monomerilor de fibrină generează fragmentele X (GM = 250 000), Y (GM = 155 000), D (GM = 85 000) și Z (GM = 50 000), în timp ce solubilizarea fibrinei produce fragmente dimerice D (GM = 170 000) și E.

Parțial, aceste fragmente se regăsesc în urina pacienților cu diferite tipuri de glomerulopatii. Clearance-ul urinar al acestor compuși este invers proporțional cu GM în proteinuriile înalt selective, ca în GN cu leziuni minime la copii. Această proporționalitate nu apare în proteinuriile neselective.

(2) Originea PDF urinari este diferită:

- filtrarea PDF circulanți la nivelul glomerulilor lezați;
- dezagregarea depozitelor de fibrină din leziunile glomerulare;
- degradarea la nivel tubular a fibrinogenului filtrat.

● **Fibrinogenul intact** este în general nedetectabil în urină (GM = 340 000). Determinarea clearance-ului urinar al dimerului D și raportarea sa la clearance-ul IgG (a cărei GM este similară cu a dimerului D) poate oferi informații utile în diferențierea proceselor renale și extrarenale. **Raportul Clearance D/Clearance IgG < 1** arată că mecanismul de apariție este strict **filtrarea** la nivelul glomerulilor indemni, iar valoarea **> 1** a raportului sugerează apariția de cantități suplimentare de la nivel renal (depozite renale de fibrină de la nivel glomerular).

● Raportul este subunitar în sindromul nefrotic cu modificări minime și **supraunitar** în GNA, GN crescentică, GN membranoproliferativă, purpura Henoch-Schönlein.

● Nivelul excreției PDF în urină se corelează cu gradul de activitate a bolii, fiind util ca parametru de urmărire a evoluției.

(3) Factori care determină creșterea PDF urinari

Excreția urinară de PDF crește în:

● **infecțiile urinare**, mai accentuat în **pielonefrita acută** comparativ cu infecțiile de tract urinar inferior și în **procesele acute** comparativ cu cele cronice.

● **Tumorile renale**

● Post TR, în primele 2 săptămâni (în rețetă acută).

b. Fibrinopeptidul A

(1) Origine, fiziologie

Fibrinopeptidele A și B sunt peptide cu GM mică (2000), clivate de trombină din porțiunile N-terminale ale lanțurilor alfa și beta ale fibrinogenului pentru formarea de monomeri de fibrină. Prezența urinară a acestor peptide denotă formare activă de fibrină; astfel determinarea plasmatică a fibrinopeptidului A (FPA) este frecvent folosită pentru diagnosticul proceselor trombotice și evaluarea răspunsului la terapia anticoagulantă. FPA este filtrat glomerular în mod normal și excretat în urină. Deoarece timpul de înjumătățire plasmatic este foarte scurt (3-5 min), excreția urinară este un indicator mai fidel al coagulării in vivo.

(2) Excreție urinară crescută de FPA apare în:

● anevrismul de aortă, arteriopatiile periferice și boala coronariană ischemică severă în absența trombozei franc instalate.

● Determinarea urinară a FPA este utilă în diagnosticul trombozei de venă renală și a altor complicații tromboembolice din sindromul nefrotic, unde oferă indicații și asupra monitorizării terapiei anticoagulante.

c. Factorii de coagulare și proteinele înrudite

● Proteinuria severă conține și factori de coagulare și factori inhibitori. Consecința este diateza hemoragică sau hipercoagulabilitatea.

● În sindromul nefrotic apare frecvent deficitul de factor XII - consecința este prelungirea timpului de tromboplastină, dar fără diateză hemoragică asociată; în mod paradoxal, deficitul poate determina hipercoagulabilitate. În cazurile severe, deficitul de factor IX poate determina complicații hemoragice. Similar pentru factorul VII și protrombină.

● Deficiența de antitrombină III prin excreție urinară crescută contribuie la complicațiile tromboembolice ale sindromului nefrotic.

● Plasminogenul urinar, proteina liberă S și α_2 -antiplasmina sunt deficitare în sindromul nefrotic.

2. Enzimele urinare

a. Surse - pot fi:

(1) enzime provenind de la nivelul vezicii și al tractului urinar;

(2) eliberate din parenchimul renal;

(3) eliberate în urină de leucocite, hematii sau bacterii;

(4) enzime plasmatice filtrate și care scapă reabsorbției tubulare - enzimele cu GM > 60 000 sunt filtrate greu la nivel glomerular în condiții normale, dar sunt parțial filtrate la bolnavii cu proteinurie glomerulară. Enzimele cu greutate moleculară joasă, ca izoenzimele amilazei, lizozimul și ribonucleaza, sunt parțial filtrate la nivel glomerular. Doar fracțiunea care scapă de reabsorbția tubulară apare în urină.

● În absența disfuncției glomerulare sau tubulare, modificările excreției urinare a enzimelor circulante reflectă rata eliberării lor în plasmă.

● Enzimele cu origine renală sunt utile în aprecierea afectării parenchimatoase.

Exemple - nivelul urinar crescut al izoenzimelor LDH₁ și LDH₂ la un copil cu infecție urinară sugerează o afectare joasă, iar creșterea LDH₄ și LDH₅ arată atingerea renală; nivelele crescute de LDH₄, LDH₅, anhidrază carbonică și aspartat aminotransferază (localizate la nivelul cortexului renal) sunt markeri pentru leziunile corticale. Creșterea alaninaminotransferazei urinare indică afectare medulară.

● În general, enzimele gluconeogenetice, beta glucozidaza, catalaza, glutatyon-S-transferaza și enzimele marginii în perie (fosfataza alcalină și alaninaminopeptidaza) sunt prezente în tubii proximali, iar enzimele glicolitice sunt localizate în nefronul distal. De

menționat că eliberarea plasmatică crescută a acestor enzime este exprimată și la nivel urinar în leziunile glomerulare. Eliberarea de enzime nu semnifică întotdeauna afectare sau moarte celulară. De exemplu, enzimele lizozomale apar în urină în absența distrucției celulare, iar enzimele marginii în perie pot fi parțial pierdute fără afectare celulară. În schimb, eliberarea de enzime citosolice sau mitocondriale semnifică invariabil moarte celulară. Datorită turnover-ului normal al celulelor epiteliale, cantități mici de enzime apar în urina normală.

b. Limitele utilizării enzimelor urinare:

- variațiile sunt nespecifice și nu permit diagnosticul de certitudine al leziunilor renale specifice;
- excreția urinară a enzimelor are o variație circadiană;
- testele de determinare sunt costisitoare și nu sunt disponibile pe scară largă; sunt laborioase, iar valorile determinate de diferite laboratoare sunt variabile.

c. Alaninaminopeptidaza (AAP)

(1) Origine

AAP este o enzimă a marginii în perie care, datorită GM mari, nu este normal filtrată la nivel glomerular. Prezența în urină arată eliberarea de la nivelul tubilor proximali. Datorită turnover-ului celular normal, excreția zilnică atinge 3 700 mU/zi la femei și 6 000 mU/zi la bărbați.

(2) Variații

● Datorită extremei sensibilități a marginii în perie, orice afectare tubulară minimă crește excreția de AAP:

- NTA ischemică, neoplasm renal, rețetul acut de transplant;
- icterul sever;
- GNA;
- PNA;
- rareori la normali.

● Este o determinare sensibilă, dar nespecifică. Este utilă în evaluarea nefrotoxicității medicamentelor și crește după administrarea substanțelor de contrast (creșterea este mai accentuată pe rinichi anterior lezați și se corelează cu doza și osmolaritatea substanței folosite). Crește dramatic după administrare de cisplatină, aminoglicozide și săruri de litiu. Creșterea în a 4-a zi de administrare are valoare predictivă pentru evoluția afectării renale. Excreția enzimei se oprește în a 3-a zi la majoritatea pacienților care nu vor dezvolta IR semnificativă. Creșterea persistentă și fragmentele de celulele epiteliale în sediment anunță dezvoltarea ulterioară a IRA sau IRC.

● Excreția urinară de AAP se corelează cu debitul urinar. La pacienții oligurici subestimează leziunea tubulară. În IRC excreția este redusă, ca și în insuficiența ireversibilă a grefei renale. Crește în rețetul acut, înainte sau după apariția semnelor clinice și de laborator.

d. N-acetil-beta-D-glucosaminidaza (NAG beta)

(1) Localizare

Enzimă glicolică care acționează asupra compușilor glicozilați, distribuită larg la nivel tisular. La nivel renal este localizată la nivel lizozomal și mai puțin în microzomii celulelor tubulare epiteliale. Concentrația tisulară renală este mai mare decât în tractul urinar; datorită GM mari nu este filtrată glomerular în condiții normale. NAG urinară este deci de origine în principal tubulară, cu excepția proteinuriei glomerulare, când poate apărea în urină prin ultrafiltrare.

(2) Utilitate - variațiile circadiene și de sex sunt minime; se folosește în evaluarea nefrotoxicității medicamentoase, rețetului de transplant renal etc.

(3) Creșterea NAG urinare precede manifestările de laborator și clinice clasice din rețetul acut. Determinările seriate sunt recomandate în perioada precoce posttransplant. Toxicitatea ciclosporinei este asociată cu creșterea excreției urinare de NAG. Nu se poate face diferențierea dintre nefrotoxicitate și rețet acut.

Crește în NTA, GNA, nefropatia obstructivă, carcinom vezical, sindrom nefrotic, nefropatia diabetică și nefrotoxicitate.

e. Beta-glucuronidaza

Este o enzimă a cărei excreție urinară crește într-o varietate de boli renale, inclusiv NTA, GNA, proteinuria severă, PNA, rețetul de transplant, carcinomul renal, afectarea nefrotoxică. Nu este o determinare specifică, deși este utilă în evaluarea afectării renale și în monitorizarea activității bolii.

f. Lactidehidrogenaza (LDH)

(1) **Localizare** - este o enzimă citozolică prezentă în toate organele, distribuită uniform de-a lungul tractului urinar și a nefronului.

(2) **Excreția urinară** a enzimei este o determinare nespecifică, fiind întâlnită în GNA, NTA, rețetul de grefă, GNC, carcinoame și infecții de tract urinar. Liza eritrocitară la pacienții cu hematurie determină creșterea LDH.

(3) Utilitate

Determinarea cantitativă a izoenzimelor LDH în urină este utilă în diferențierea infecției urinare joase de pielonefrită, mai ales la copii. Creșterea izoenzimelor 4 și 5 arată infecție înaltă, iar izoenzimele 1 și 2 cresc în cistite.

Determinarea izoenzimelor LDH este utilă și în evaluarea pacienților cu afectare medulară și disfuncție neurogenă asociată a vezicii urinare, cu sau fără infecție urinară. Supradistensia VU în aceste situații crește izoenzimele urinare 1 și 2, iar afectarea renală cu reflux, infecție sau calculi crește izoenzimele 4 și 5.

g. Concluzii

Determinarea enzimelor urinare este utilă ca indicator sensibil de leziune renală și de urmărire a activității bolii. Enzime variate ale marginii în perie, ca alaninaminopeptidaza și gamma-glutamil transpeptidaza apar în urină chiar la leziuni renale minime. Creșterea excreției urinare a enzimelor lizozomale ca NAG, beta-glucuronidaza și arilsulfataza A denotă afectare mai severă: creșterea urinară a proteinelor citosolice de tip ligandă marchează necroza celulară. Variabilitatea volumului urinar face ca aprecierea concentrației pe unitate de volum să nu fie foarte eficientă. Folosirea ratei de excreție pe unitate de timp este supusă variațiilor ritmului circadian, variațiilor de vârstă, sex, dimensiuni ale pacientului. Creatinina urinară este un indice relativ fidel și acceptabil în prezența unei funcții renale stabile; dozarea sa este inutilă în prezența unei RFG alterate sau instabile (nebazală). Din aceste motive se consideră acceptabilă utilizarea determinărilor pe unitate de volum, mai ales dacă se fac determinări seriate.

3. Moleculele cu greutate moleculară mică

Multe sunt filtrate normal de glomeruli și ulterior îndepărtate și catabolizate de tubii proximali, cu eliminare urinară minimă sau absentă. Excreția urinară crește atât prin creșterea încărcăturii filtrate a acestor proteine, cât și în prezența disfuncției tubulare proximale sau în ambele.

a. Beta2-microglobulina (β_2M)

(1) **Caracteristici** - GM 11 800; este lanțul ușor al antigenelor de histocompatibilitate clasa I. Este un component membranal al tuturor celulelor care exprimă antigene HLA. Este responsabilă de controlul biosintezei și/sau expresiei lanțului greu HLA, care, la rândul său, determină specificitatea HLA. În timpul turnover-ului celular, lanțul ușor este îndepărtat de pe suprafața celulei și apare ca un monomer liber în toate fluidele organismului, inclusiv în ser (2 mg/dl), salivă, lichid sinovial și urină. Poate fi măsurată prin ELISA sau prin metode radioimunologice. Este susceptibilă la degradare bacteriană, ca și la proteoliză spontană în mediu acid și este instabilă în urina pacienților cu piurie sau care primesc tratament cu gentamicină. Alcalinizarea urinei (pH > 5,8) și adăugarea de agenți antimicrobieni (altul decât gentamicina) în proba de urină pot fi necesare pentru obținerea unor rezultate corecte.

(2) **Valori normale** - la adultul normal, mai puțin de 0,1 % din cantitatea de β_2M filtrată apare în urină (370 micrograme/24 ore). La nou-născut excreția fracționată a β_2M este considerabil mai mare și scade gradat în perioada postnatală. Determinarea enzimei

poate fi folosită ca măsură a maturării tubulare renale la nou-născuți. Excreția este nealterată în sarcina normală. Crește de trei-patru ori față de normal în preeclampsie și revine la normal după naștere.

Mai mult de 99% din cantitatea filtrată glomerular este îndepărtată prin pinocitoză și degradată de enzimele lizozomale în tubii proximali.

(3) Valori patologice

● Afectarea TCP determină creșterea concentrației urinare a enzimei prin reabsorbție insuficientă. Creșterea excreției urinare de β_2 M este unul din **primele semne de nefropatie de Balcani** și este folosit ca **test de screening** pentru populația cu risc.

● Creșterea β_2 M urinare prin scăderea reabsorbției:

- sindrom Fanconi;
- cistinoză;
- sindrom Bartter;
- boala Wilson;
- nefropatia din siclemie;
- intoxicația cronică cu Cd, Hg;
- nefropatia de Balcani;
- preeclampsia;
- transplant renal;
- toxicitate medicamentoasă - cisplatină, aminoglicozide, ciclosporina A;
- nefropatia analgezică, hipokaliemică, diabetică;
- infecția înaltă de tract urinar;
- nefrocalcinoza.

● Excreția urinară a enzimei crește **după 1-2 zile de la instituirea terapiei cu aminoglicozide** - dovadă a efectului toxic renal. Insuficiența renală semnificativă se dezvoltă doar la o parte din bolnavi, deși alterările histologice există la toți. Excreția urinară a β_2 M > 50 mg/24 ore precede cu câteva zile creșterea valorilor creatininei sanguine. Reducerea valorilor de β_2 M excretată se face paralel cu scăderea creatinemiei (datorită scăderii încărcăturii filtrate).

● Pielonefrita subclinică este asociată cu nivele crescute de excreție, iar cistita nu. Se speculează posibilitatea diferențierii pielonefritei cronice de infecția de tract urinar inferior prin dozarea β_2 M.

● În **sindromul hepatorenal** concentrația serică a proteinei crește de peste 6 ori; excreția urinară este normală. Excreția renală crește considerabil cu îmbunătățirea funcției renale după implantarea unui shunt Le Veen. Determinarea urinară a β_2 M este utilă pentru **diferențierea sindromului hepatorenal** de alte cauze de insuficiență renală la un pacient cu boală hepatică. Testul **nu** este util în prezența icterului sever, deoarece acesta crește excreția proteinei.

● În mod obișnuit, valorile excreției urinare de β_2 M sunt crescute semnificativ la pacienții cu transplant renal (valori de câteva ori peste normal). Creșterea este abruptă cu câteva zile înainte de instalarea rejetului acut clinic manifest. Se recomandă monitorizarea excreției urinare în primele zile și în perioada de risc.

● Producția de β_2 M crește și în multe boli extrarenale, inclusiv neoplazii diseminate, în special cele cu origine în limfocitele B (mielom multiplu, LLC, boala Waldenström), afecțiuni inflamatorii asociate cu activare limfocitică policlonală (sindrom Sjögren, PR, sarcoidoză, vasculită, boala Crohn, LES și hepatită), SIDA și ciroza hepatică.

b. Proteina fixatoare de retinol (RBP)

(1) **Caracteristici** - retinol binding protein (RBP), GM 21 000, transportă vitamina A de la ficat la diferite țesuturi, inclusiv tubii renali. Este normal filtrată glomerular, apoi catabolizată în tubii proximali. RBP este stabilă în urină, astfel că măsurarea prin ELISA este mai ușoară și mai puțin supusă erorilor.

(2) **Excreția RBP** este paralelă cu gradul afectării renale, mai ales în leziunile tubulare. Crește **precoce** în cursul nefropatiei diabetice și poate fi un marker util în stadiile subclinice ale bolii.

4. Proteinele citosolice neenzimatice

Sunt eliberate în condiții de leziune celulară severă.

a. Ligandina

(1) **Caracteristici** - proteină citosolică (GM 46 000) care este capabilă de legare de multe substanțe, inclusiv variați anioni organici (droguri, carcinogeni, hormoni, hipurați), fiind implicată în transportul anionilor organici.

Este o **glutation-S-transferază majoră** care catalizează conjugarea liganzilor săi de grupul sulfhidril al glutationului redus. Este prezentă în celulele epiteliale tubulare renale, mucoasa intestinală și hepatocite și joacă un rol esențial în eliminarea multor compuși toxici.

Se găsește în tubul proximal și în ramul gros ascendent al ansei Henle. Datorită localizării sale în citosol, prezența ligandinei în urină semnifică distrucție celulară. Poate fi măsurată prin metode imunologice și enzimatic.

(2) Variații

Creșterea liganduriei corespunde cu cea a creatininemiei. Prezența ligandinei în lichidul de perfuzie folosit pentru conservarea rinichilor se corelează cu necroza tubulară acută posttransplant. Creșteri ușoare se notează după administrarea de doze mari de substanțe de contrast și după injurie ischemică.

b. Proteina fixatoare de adenoindeaminază (ABP)

Adenoindeaminaza-binding protein (ABP) - GM 120 000 este o glicoproteină din marginea în perie a tubulilor proximali, cu funcție fiziologică incertă. **Nivelul urinar normal** este < 0,2 AU/zi.

(2) Excreție urinară

Modificări semnificative survin paralel sau preced modificările creatininemiei asociate cu afectarea tubulară proximală sau cu vindecarea după aceste leziuni. Excreția urinară poate fi folosită ca marker al evoluției leziunilor tubulare.

- **Creșterea ABP** denotă afectare acută tubulointerstițială. Determinarea ABP urinar poate fi folosită la diferențierea bolii primitive glomerulare de afectarea tubulară, a azotemiei prerenale de afectarea ischemică prin NTA și a pielonefritei bacteriene de o cistită necomplicată.

- ABP urinar crește tranzitor după **transplantul renal necomplicat**, dar valorile revin la normal după o săptămână. **Rejetul acut** se însoțește de creșterea excreției ABP, creșterea care poate precede manifestările clinice cu câteva zile.

- Creșterea persistentă a ABP urinar după **tratamentul cu globulină antilinfocitară (ALG) sau muromonab CD-3 (OK₃)** poate anunța rejetul acut recurent în interval de 7 zile.

- Valorile ABP urinar scad la 36 ore după reducerea dozelor în nefrotoxicitatea ciclosporinică și după tratamentul reușit al rejetului acut de TR; scăderea excreției precede reducerea creatininei plasmatic.

- Când disfuncția allogrefei survine după 6 luni de la TR, determinarea ABP poate folosi în diferențierea rejetului acut, în care ABP urinar este marcat crescut, de rejetul cronic vascular.

5. Kalicreinele urinare

(1) **Caracteristici** - sunt proteaze serice care transformă kininogenul inactiv în kinine. Efectul renal al kininelor include vasodilatația renală, natriureza și diureza. Funcție de GM, antigenicitate și specificitatea de substrat, sunt descrise 2 tipuri majore de kalicreine:

- **forma plasmatică** (GM 120 000), care este prezentă în formă inactivă (prekalicreina);
- **forma tisulară (glandulară)** (GM 30000), care este produsă de diverse organe, inclusiv rinichi, intestin, pancreas și glande salivare și sudoripare. Cantități minime provenite din pancreas și glandele salivare intră în circulație și pot fi detectate în ser (10 ng/ml). Datorită greutatei moleculare mari, prekalicreina circulantă nu este filtrată în glomerulii normali; filtrarea se poate produce în sindromul nefrotic. Cantități mici de tip 2 sunt filtrate normal de glomeruli, dar sunt total îndepărtate de tubii proximali. Kalicreina urinară este produsă inițial și adăugată în urină de tubii distali; excreția urinară normală este de 130 micrograme/24h.

(2) Alterarea excreției urinare a kalicreinei în condiții fiziologice și patologice:

CREȘTE

● Fiziologic

- reducerea aportului de sodiu din dietă;
- creșterea ingestiei de potasiu;
- hiperhidratare;
- sezonier (iarna), dimineța.

● Patologic

- hiperaldosteronism primar;
- sindrom Bartter;
- administrare de mineralocorticoizi exogeni;
- ciroză hepatică;
- feocromocitom.

● Indusă de droguri - diuretice

- acetazolamidă;
- furosemid;
- bumetanidă;
- tiazidice.

SCADE

● Fiziologic

- creșterea aportului de sodiu din dietă;
- reducerea ingestiei de potasiu;
- sezonier (vara), vespéral.

● Patologic

- nefrita cu Ac antiMBG;
- ciroza hepatică;
- nefrectomia unilaterală;
- HTAE;
- HTA renovasculară;
- IRC;
- TR;
- rețetul de grefă.

● Indusă de droguri - amilorid.

● Excreția urinară de kalicreină se corelează direct cu ingestia de K și invers cu aportul de Na. Excreția este normală sau redusă în IRC, dar cantitatea excretată pe ml de filtrat glomerular este mult crescută, atât în IRC, cât și în IRA.

● Creșteri se înregistrează și la diabeticii necontrolați, chiar cu funcție renală normală.

● Nefrectomia unilaterală duce la o reducere semnificativă a excreției urinare de kalicreină, reducere care nu este reversibilă după hipertrofierea compensatorie și restabilirea filtratului glomerular. Primitorii de transplant renal au excreție urinară de kalicreină mai redusă chiar decât a donatorilor. Reducerea excreției apare și în rețetul acut și în NTA post TR, cu valori semnificativ mai reduse în NTA.

6. Pierderi urinare anormale de hormoni

● Pot determina anormalități endocrine în sindromul nefrotic (exemplu - hipotiroidie).

● Pierderi urinare semnificative au fost notate pentru eritropoietină (GM 30 400), cu răspuns alterat la anemie și hipoxemie.

● Nivelele reduse de testosteron plasmatic asociate cu pierderi urinare apar tot în SN.

● Tiroxina este pierdută prin urină, ca și proteinele sale fixatoare. 25(OH)D₃ pierdut excesiv poate duce la deficiența de vitamina D în SN.

Melatonina și metaboliții săi

Melatonina este un hormon epifizar cu influență asupra funcției hipotalamohipofizare, a somnului, a pigmentării pielii și a sistemului imun. Melatonina plasmatică și excreția urinară de 6-sulfatoximelatonina 6-SM (principalul său metabolit) prezintă ritm circadian, cu nivele maxime în cursul nopții și în primele ore ale dimineții.

Producerea de melatonină este afectată în diverse situații, ca: tulburări depresive, alcoolism, cancer de prostată, vârsta înaintată. În IRC este demonstrată o atenuare a variațiilor circadiene ale hormonului.

D. COMPONENTȚI URINARI ANORMALI**1. Proteinuria**

- Valori normale = 20-100 mg/24 ore.

2. Glucozuria

- Valori normale = sub 100 mg/24 ore.
- Glucoza este reabsorbită integral în tubul contort proximal printr-un mecanism de transport activ; glicemia peste 180 mg% determină eliminarea glucozei prin rinichi, prin depășirea capacității de transport a celulelor tubulare.

- Glucozuria este dozată pentru:

- depistarea unui caz nou de diabet;
- confirmarea unui caz de diabet;
- urmărirea eficienței terapiei;

- Glucozuria însoțită de **hiperglicemie** se datorează diabetului zaharat. Alte cauze de glucozurie cu hiperglicemie sunt: hipertiroidismul, acromegalia, hiperplaziile sau tumorile corticosuprenale, stressul, afecțiunile cerebrale, bolile hepatice, infarctul miocardic, glucozuria alimentară.

- Glucozuria **fără hiperglicemie** este întâlnită în diabetul renal, în unele boli infecțioase (scarlatină, difterie, paludism etc), în intoxicațiile cu morfină, arsen, plumb, atropină, hidrobenzen.

- 70% dintre gravide pot avea glucozurie fără semnificație patologică ca și glucozuria post administrare i.v. de soluții de glucoză.

3. Corpii cetonici

- Valori normale - absenți.
- Acidul aceto-acetic, acidul betahidroxibutiric și acetona reprezintă „corpuri cetonice”.
- Acidul aceto-acetic este un produs normal al metabolismului, provenind în cea mai mare parte din metabolismul grăsimilor. În mod normal este format și metabolizat în ficat. Când metabolismul carbohidraților este alterat - exemplu: în caz de post prelungit sau diabet zaharat decompensat - concentrația sanguină în acid aceto-acetic crește, prin mobilizarea excesivă a lipidelor de depozit și exacerbarea catabolismului acestora, care devin principala sursă de energie; fragmentele de carbon care rezultă din moleculele de lipide și proteine vor fi deviate spre a forma mari cantități de corpuri cetonice. Acidul acetoacetic poate fi decarboxilat în acetonă sau poate fi redus prin intermediul dehidrogenazei (dependente de NAD) în acid betahidroxibutiric.

- Corpuri cetonice produși în cantități anormale sunt arși de organism în țesuturile extrahepatice (cetoliză), o mică parte se elimină la nivelul plămânului (acetona) și în urină - cetonurie.

- Cetonuria se mai întâlnește la copii și gravide, în cazuri de „vărsături acetoneice”.

● Implicații clinice:

- cetoza și cetonuria apar când sunt catabolizate cantități mari de grăsimi, când este administrată o dietă hipoglicemică sau/și hiperlipidică;
- cetonuria este corelată cu: febra, anorexia, tulburările gastro-intestinale, postul prelungit, postanestezie;
- circa 15% din bolnavii internați pentru boli acute au cetonurie fără a fi diabetici;
- cetonuria apare precoce, chiar înainte de a avea o cetonemie semnificativă;
- orice situație de stress - emoțional, fizic - care poate decompensa un diabet poate fi anunțată de cetonurie.

4. Hemoglobinuria

- Prezența de hemoglobină liberă în urină este denumită hemoglobinurie.
- Apare în:
 - arsuri severe, extinse;
 - sindrom de strivire;
 - hiperpirexie;

- intoxicație cu ciuperci;
 - mușcăături de șarpe;
 - malarie;
 - irigarea lojei prostatice cu apă distilată;
 - anemii hemolitice;
 - hemoglobinurie paroxistică.
- Când hemoglobinuria nu este însoțită de hematurie, suspectăm existența unei mioglobinurii.

5. Mioglobinuria

- Mioglobina este proteina transportoare de oxigen la nivelul musculaturii striate.
- Valori normale în urină = 0-2 $\mu\text{g/ml}$; valori normale în sânge = 30-90 $\mu\text{g/ml}$.
- **Creșterea** valorilor mioglobinuriei este întâlnită în:
 - mioglobinuria ereditară;
 - deficitul de fosforilază;
 - sindromul de strivire;
 - distrofia musculară progresivă;
 - polimiozita;
 - ocluzia arterială (exemplu - infarct miocardic acut);
 - electrocutare;
 - intoxicația cu CO;
 - insolajia severă.

E. EXAMENUL MICROSCOPIC AL SEDIMENTULUI URINAR

Examenul calitativ al urinei reprezintă proba cea mai simplă pentru evidențierea unei boli renale; oferă date comparative cu cele ale biopsiei renale.

1. Sedimentul organizat

● Conținutul celular din sedimentul rezultat după centrifugarea urinei și îndepărtarea supernatantului se examinează la microscop, apreciindu-se existența de celule epiteliale, leucocite, hematii, cilindri, filamente de mucus, floră. Consemnarea existenței lor se face cu indicatorii: foarte rare, rare, relativ rare, frecvente, numeroase și în masă sau se folosește mai corect consemnarea semicantitativă (număr de elemente pe câmp microscopic).

● În urina **normală** există rare celule epiteliale (sub 5 pe câmp), rare leucocite (1-3 pe câmp), foarte rare hematii (1 la câteva câmpuri).

● Urina normală nu conține cilindri (sau conține eventual câțiva cilindri hialini).

a. Celulele epiteliale - provin din descuamarea fiziologică a epitelului căilor urinare.

● După caracterele morfologice se poate stabili proveniența lor:

- celulele rotunde indică proveniența renală, mai ales când coexistă cilindri epiteliali;
- celulele în formă de rachetă sau umbrelă indică proveniența vezicală;
- celulele poligonale provin de obicei de la nivelul uretrei.

● Apariția de celule epiteliale grupate are întotdeauna semnificație patologică, traducând un proces inflamator intens.

b. Leucocitele - sunt rare, intacte și izolate, cel mai adesea de proveniență de la nivelul căilor urinare joase.

● **Leucocituria patologică** - peste 5 leucocite/câmp - tulbură urina; semnifică o infecție urinară; concomitența cilindrilor leucocitari traduce originea parenchimatoasă;

● **Leucocitele peroxidazopozitive Sternheimer-Malbin** sunt markeri ai pielonefritei cronice.

● Determinarea cantitativă a eliminării de leucocite pe unitatea de volum (proba Stansfeld - rezultat în leucocite/ mm^3) sau pe unitate de volum și timp debit (proba Addis-Hamburger - leucocite/ ml/min.) apreciază ca **leucociturie fiziologică** 4-5 leucocite/ mm^3 sau 2 000-5 000 leucocite/ ml/min.

c. Cilindrii - se formează în tubii renali și pot fi **necelulari** și **celulari**.

● Matricea cilindrilor necelulari este albumina precipitată, iar a cilindrilor leucocitari - proteina Tamm-Horsfall.

(1) **Cilindrii hialini** sunt formați dintr-un precipitat proteic; dacă pe aceștia se depune detritus celular se numesc cilindri granulari.

- Când cilindrul conține săruri precipitate datorită pH-ului foarte acid (de obicei urați), este numit cilindru uratic.

- Când depunerea pe cilindri este celulară, ei primesc denumirea celulelor care predomină: epiteliali, leucocitari, hematici.

- Sunt incolori și rezultă din precipitarea proteinei Tamm-Horsfall.

- Numărul și mărimea cilindrilor hialini depinde de intensitatea proteinuriei.

- Cilindrurie hialină persistentă întâlnim în leziunile glomerulare.

- Cilindrurie hialină temporară poate fi prezentă în stările febrile, exercițiile fizice intense. Cilindruria hialină poate lipsi chiar în prezența unei proteinurii semnificative dacă urina este alcalină sau subizostenurică.

- Cilindri granulari apar în necroza tubulară acută, glomerulonefrita cronică, pielonefrită, nefroscleroza hipertensivă, intoxicația cronică cu plumb.

(2) **Cilindrii leucocitari** indică existența unei pielonefrite sau nefrite interstițiale.

- Uneori sunt prezenți și în glomerulopatii, dar mai puțin numeroși decât cei eritrocitari.

- Leucocituria însoțită de cilindri leucocitari indică o infecție a parenchimului renal.

(3) **Cilindrii eritrocitari** sau hematici atestă prin prezența lor că sângele provine din rinichi și constituie dovada unei afecțiuni glomerulare acute sau cronice. În nefropatia lupică se însoțesc de cilindri epiteliali.

(4) **Cilindrii epiteliali** pot apărea în sindromul nefrotic pur, amiloidoză, intoxicația cu metale grele, indicând o tubulopatie acută.

(5) **Cilindrii ceroși** sau omogeni, foarte groși, se formează probabil la sfârșitul tubilor contorți distali sau în tubii colectori. Sunt markeri ai insuficienței renale severe și apar mai ales în nefropatiile interstițiale.

2. **Hematuria** (prezentată anterior) este apreciată calitativ ca macro- sau microscopică;

- **Hematuria microscopică** este considerată **patologică** atunci când depășește la proba Stansfeld 1 hematie/mm³, iar la proba Addis 1000 hematii/ml/min.

IV. PROBELE FUNCȚIONALE RENALE

A. PROBA DE DILUȚIE - se execută în condiții de repaus la pat; dimineata, pe nemâncate, după ce și-a golit complet vezica urinară, bolnavul ingeră, în decurs de 30-60 de minute, 1-1,5 litri apă sau ceai slab și adună urina formată timp de 4 ore, în vase separate pentru fiecare micțiune (urinează din 30 în 30 de minute sau în fiecare oră). Se determină volumul și densitatea (sau osmolaritatea) fiecărui eșantion de urină.

- Omul sănătos formează în 4 ore un volum de urină egal cu volumul ingerat, în primele două ore eliminându-se mai mult de jumătate din total; densitatea probelor de urină scade, înregistrându-se în unele probe valori apropiate de densitatea (1001-1003) și osmolaritatea (250-400 mOsm/l) apei.

- În caz de **insuficiență renală severă** volumul urinei formate în 4 ore este inferior volumului ingerat, urina din primele 2 ore fiind aproximativ egală cu cea din ultimile 2 ore ale probei; densitatea nu se apropie în nici o probă de densitatea apei și rămâne relativ fixă, în jur de 1010 (aproape de densitatea plasmiei). Proba nu are specificitate întrucât scăderea volumului de urină eliminat în primele 4 ore poate fi condiționată de cauze extrarenale (insuficiență cardiacă, hiperaldosteronism etc) și este **contraindicată** în cazul bolnavilor care prezintă HTA și semne de insuficiență cardiacă; deoarece mai mult de 90% din uremicii cronici sunt hipertensivi și cu fenomene de insuficiență cardiacă stângă sau globală, proba este din ce în ce mai puțin folosită.

B. PROBA DE CONCENTRAȚIE - impune o restricție importantă de lichide pentru 18-24 ore; i se permite bolnavului să ingere cel mult 800 ml lichide (în care se includ și

cele conținute în alimente); în zilele care preced proba se recomandă un regim alimentar cât mai complet, bogat în proteine și, pe cât posibil, în sare. Urinile se recoltează în vase separate la intervale de 3-4 ore în cursul zilei și mai rar noaptea; în fiecare eșantion se determină volumul și densitatea (sau osmolaritatea).

- Rinichiul sănătos elimină în acest interval mai puțin de 800 ml urină, în cel puțin o probă înregistrându-se densități mai mari de 1023-1025 (respectiv osmolarități între 800-1250 mOsm/l).

- **Scăderea** capacității de concentrare este un semn de suferință tubulară primitivă sau, mai frecvent, de suferință tubulară secundară unei nefropatii interstițiale.

O densitate urinară spontană > 1017 are aceeași semnificație cu o densitate de 1025 la proba de concentrație.

C. CLEARANCE-ul unei substanțe

1. **Definiție** - este volumul de plasmă (în ml) epurat de către rinichi în unitatea de timp (min).

2. **Formula de calcul** - calcularea clearance-ului se face după formula generală:

$$Cl \text{ (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

în care Cl = clearance-ul (ml/min), P = concentrația plasmatică a substanței (mg%), U = concentrația urinară a substanței (mg%).

3. **Utilitate** - clearance-ul este folosit pentru determinarea cantitativă a valorilor filtrării glomerulare (substanțele ideale fiind cele care apar în urină exclusiv ca urmare a filtrării la nivelul glomerulilor) și rareori pentru determinarea fluxului plasmatic renal (substanțele ideale fiind cele care sunt secretate de către tubii renali la o singură trecere prin rinichi). Condițiile necesare pentru efectuarea corectă a unei determinări de clearance sunt repausul la pat (efortul fizic și ortostatismul scăzând cu 10-20% valorile reale), evacuarea completă a vezicii urinare înaintea probei și asigurarea unei diureze suficiente, relativ constante (diureze mai mici de 1,5 ml/min reduc artificial valorile de clearance).

- Pentru o substanță filtrată și secretată, Cl este mai mare decât valoarea RFG.

- Pentru o substanță filtrată și reabsorbită Cl este mai mic decât valoarea RFG.

- Pentru substanțe incomplet filtrate sau care sunt și secretate și reabsorbite Cl oferă puține informații asupra mecanismelor de excreție renală.

4. **Cl_{inulină}** se efectuează pentru determinarea filtrării glomerulare.

a. Caracteristicile inulinei

(1) filtrare liberă la nivelul glomerulului (nu depinde de mărime, încărcătură electrică sau legare de proteine plasmatice);

(2) nu e secretată/reabsorbită/sintetizată/metabolizată de tubii renali;

(3) este o substanță inertă fiziologic; nu alterează funcția renală;

(4) din punct de vedere biochimic este un polimer de fructoză neutru, cu GM 2 500 daltoni;

(5) inertă, se poate administra i.v., nu se leagă de proteinele plasmatice și se distribuie în spațiul extracelular;

(6) la nivel renal este numai filtrată glomerular; Cl_{inulină} este independent de concentrația plasmatică a substanței;

(7) dezavantaj - cost mare.

Un polimer al fructozei, extras din alge, cu GM 3000 D, numit polifruktosan S, are proprietăți similare inulinei, dar are același dezavantaj al costului ridicat.

b. **Măsurarea inulinei** în plasmă se face prin următoarele metode:

(1) precipitarea proteinelor plasmatice cu formarea unui filtrat fără proteine;

(2) hidroliza inulinei în fructoză;

(3) metode colorimetrice (variațiile glicemiei pot interfera cu testele!).

c. **Determinarea în urină** se face cu metode colorimetrice, dar urina trebuie diluată din cauza concentrației crescute a inulinei.

d. **Efectuarea Cl_{inulină}** (metoda clasică):

- se determină dimineața; zilnic bolnavului i se administrează 2000 ml apă per os timp de 3 zile pentru a menține un flux urinar crescut;
- administrarea inulinei în pev până când aceasta ajunge în concentrație egală în sângele arterial și venos;
- după 1 oră se recoltează 3-4 eșantioane de urină la 10-20 minute interval prin cate-terizarea vezicii urinare;

- între micțiuni se prelevează câte o probă de sânge venos;
- la sfârșitul fiecărei prelevări urinare se practică spălarea VU cu soluție NaCl 0,9 %, apoi se introduce aer pentru a asigura o golire totală a vezicii.

$RFG = Cl_{inulină} = 130 - 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (la ambele sexe între 20-30 ani);

f. Cl_{inulină} depinde de

- mărimea rinichilor și greutatea corporală;
- vârstă: după 30 ani scade cu $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pe decadă;
- diferite condiții fiziologice (mese, postură, efort, medicamente).

D. ALȚI MARKERI AI RFG

- **Endogeni:** creatinina, uree.
- **Exogeni:** substanțe marcate cu radioizotopi.

1. Creatinina

● Valori normale: creatinina serică 0,8-1,2 mg/dl (se înmulțește cu 0,088 pentru a obține mmol/l). Creșterea bilirubinei indirecte peste 5 mg/dl scade creatinina serică cu 0,1-0,5 mg/dl. Cl_{cr} variază la 20-30 ani B/F între 140-125 ml/min/1,73 m² (cu o variație de 15% între indivizi).

a. Sursă: masa musculară (prin conversia neenzimatică a creatinei și fosfocreatinei), deci depinde de masa musculară care este influențată de vârstă, greutate. Boli asociate cu reducerea masei musculare determină scăderea generării și excreției creatininei. Este importantă și ingestia de creatină (carnea conține 3,5-5 mg creatină/gram); eliminarea creatinei din dietă determină scăderea excreției de creatinină până la 30 %. Prepararea cărnii transformă creatina în creatinină, care se absoarbe rapid în tractul digestiv (nu și carnea negătita).

b. Excreția renală: creatinina are GM mică (113 daltoni). Nu se leagă de proteine, ca urmare este filtrată liber la nivel glomerular. E secretată la nivelul TCP (cimetidina, trimetoprim, probenecid, florizina scad secreția tubulară prin competiție). Excreția totală a creatininei la nivel renal:

$$U_{cr} \times V = RFG \times P_{cr} + TS_{cr} \text{, deci } Cl_{cr} = RFG + TS_{cr}/P_{cr},$$

unde:

U_{cr} = excreția urinară a creatininei

V = volumul urinar

RFG = rata filtrării glomerulare

P_{cr} = concentrația plasmatică a creatininei

TS_{cr} = secreția tubulară a creatininei.

● Clearance-ul de creatinină este mai mare decât RFG la orice nivel al funcției renale. Diferența între determinări este de aproximativ 10-40 ml/min/1,73 m².

● La RFG 40-80 ml/min/1,73 m² diferența este mai mare.

● La RFG < 40, diferența este mai mică. În bolile renale, secreția tubulară a creatininei (TS_{cr}) variază: în perioadele de remisiune ale GNA, TS_{cr} scade, iar în agravare crește.

● Reabsorbția creatininei apare numai la oligurici cu diabet zaharat sau cu insuficiență cardiacă congestivă; la aceștia, Cl_{cr} are valori mai mici decât RFG, mecanismul fiind reprezentat de difuziunea pasivă din lumenul tubular în sânge.

c. Eliminare extrarenală: la persoane cu funcție renală normală, creatinina se excretă numai renal. La bolnavii cu IRC, până la 2/3 din creatinină se poate elimina extrarenal, fiind degradată de către microorganismele intestinale.

● Cl_{cr} , deși mai mare decât RFG cu circa 20% ($Cl_{cr} = RFG + TS_{cr}/P_{cr}$) este folosit ca indicator al RFG.

● Măsurarea creatininei serice prin metoda Jaffe supraestimează valoarea reală a creatininei cu aproximativ 20% (valori de 1,6-1,9 mg%) deoarece reacția e modificată și de glucoză, proteine, acetat.

d. Creatinina serică ca marker al RFG

$RFG = (\text{producția de creatinină} - \text{excreția extrarenală cr} - TS_{Cr}) / P_{Cr}$

unde:

- RFG = rata filtrării glomerulare

- TS_{Cr} = secreția tubulară a creatininei

● Deoarece excreția extrarenală a creatininei și TS_{Cr} sunt variabile, nu se poate aprecia exact RFG după creatinina sanguină. Se admite în practică totuși că eliminarea extrarenală și TS_{Cr} sunt nesemnificative, deci $P_{Cr} = \text{Prod cr} / RFG$.

● Formula de calcul:

$Cl_{Cr} (\text{ml/min}) = (140 - \text{vârsta}) \times G (\text{kg}) / \text{creatinina sanguină (mg/dl)} \times 72$

Dezavantajele acestei formule sunt: greutatea corporală poate excede masa musculară; poate fi aplicată dacă bolnavul este într-o stare stabilă a metabolismului creatininei.

2. Ureea

● Ureea este produsul final al catabolismului proteic, constituind >50% din solviții urinari și >90% din azotul urinar.

● **Eliminarea ureei** este renală și extrarenală (la nivelul intestinului e transformată în $CO_2 + NH_4^+$, care ajung prin vena portă la ficat, unde sunt transformați în uree).

● Ureea are GM mică (60 daltoni); este filtrată liber în glomeruli; este reabsorbită în TCP și TCD (reabsorbția este strâns legată de reabsorbția apei); în TCP se reabsoarbe o cantitate crescută din ureea filtrată, indiferent de diureză; în TC se reabsoarbe în prezența ADH; **Cl uree are valori mai mici decât RFG** (datorită reabsorbției).

● Raportul dintre Cl uree/RFG ajunge până la 0,65 în poliurie și până la 0,35 în oligurie. La pacienții cu IRC ($RFG < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) raportul Cl uree/RFG este crescut (0,7-0,9) și nu este influențat de diureză.

● Cl uree nu este un marker bun al RFG deoarece depinde de rata catabolismului proteic (producția), iar excreția depinde de statusul de diureză; există și excreție extrarenală. La bolnavii cu $RFG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, media dintre Cl uree + Cl_{Cr} este aproximativ egală cu valoarea RFG (orientativ).

● La persoanele normocatabolice, care ingeră o dietă normală, o uree normală semnifică o funcție renală normală.

● La gravidele din aceeași categorie de persoane, ureea sanguină are valori mai mici decât normal (RFG este crescută).

● La persoane cu hipersecreție de ADH, ureea este scăzută (indică RFG crescută).

● Ureea sanguină crescută arată RFG scăzută, dar nu poate da o măsură exactă a RFG. Practic, un marker bun ar fi raportul uree sanguină/creatinină sanguină care este în mod normal de 10.

● Într-o scădere acută a RFG însoțită de scăderea volumului urinar (deshidratare, ischemie renală, obstrucție renală acută, GNA), ureea sanguină crește mai mult decât creatinina sanguină și raportul uree sanguină/creatinină sanguină crește la 20-30.

E. MARKERI RADIOIZOTOPICI AI RFG

Nici unul nu este la fel de „ideal” ca inulina, dar sunt mai ușor de administrat, de măsurat; iradierea este scăzută (mai mică decât la un examen radiologic standard) și pot fi folosiți și la gravide.

● ^{125}I - iothalamate (GM 614 D)

- secreție tubulară foarte mică;

- legare de proteine sub 5%;

- trebuie administrate soluție Lugol sau iod înainte de efectuarea testului pentru a bloca preluarea iodului de către tiroidă;

- se administrează o singură doză de 20 - 35 microCi;

- este costisitor.

- ^{99m}Tc - DTPA (acid dietilen triamino pentaacetic) - GM 393 D

- se folosește frecvent pentru scanning;

- legare de proteine 4-10%.

- ^{51}Cr - EDTA (GM 292 D)

- nu se leagă de proteine;

- se filtrează liber glomerular;

- costisitor.

- **Implicații practice ale măsurării RFG**

Ideală ar fi măsurarea RFG prin CI inulină sau prin metode radioizotopice, dar acestea sunt greu de efectuat pentru măsurarea în dinamică a funcției renale. În practică, ca ghid, se folosește creatinina sanguină.

F. PROBELE DE ACIDIFIERE A URINEI

Se realizează prin administrarea unor doze standard de acizi sau săruri „acidifiante“ și determinarea excreției urinare maxime în valori absolute și comparative cu răspunsul fiziologic al rinichiului normal.

- Testul clasic de acidifiere provocată a urinei prin administrarea de clorură de amoniu (NH_4Cl) explorează cantitativ capacitatea tubilor de a-și crește adaptativ producția de amoniu în condițiile solicitării create de o acidoză metabolică importantă și prelungită.

- Valorile normale (după administrarea a 7g de NH_4Cl /zi, timp de 5 zile) ale amoniului urinar depășesc 80-100 mg/dl.

V. SINDROAMELE RENALE

A. SINDROMUL NEFRITIC ACUT

1. **Definiție:** complex de manifestări clinice, urinare și funcționale renale, rezultat al leziunilor renale ce interesează inițial sau predominant glomerulii.

2. **Patogenia imună:**

- este demonstrată pentru majoritatea leziunilor glomerulare acute sau cronice;

- este considerată mecanism patogenetic esențial al glomerulonefritelor;

- au fost identificate două tipuri de mecanisme umorale prin care se produc glomerulonefritele:

- **anticorpi antimembrană bazală glomerulară**, detectați în imunofluorescență sub formă de **depozite lineare de imunoglobuline** (asociate sau nu cu complement) de-a lungul pereților capilarelor glomerulare.

- **complexe imune circulante depozitate în glomeruli**, detectabili în imunofluorescență sub formă de **depozite discontinue, granulare, de imunoglobuline și complement**.

3. **Fiziopatologia** are ca mecanisme:

- constituirea unor obstrucții vasculare regionale cu consecințe hemodinamice intrarenale și sistemice;

- modificările hemodinamice pot fi amplificate sau diminuate prin scăderea presiunii oncotice, anemia secundară, hiperactivitatea simpatică, hipertensiunea arterială etc.;

- anomaliile funcției renale rezultate din disfuncționalitatea nefronilor lezați și a reacțiilor adaptative din nefronii funcționali rezstanți în condițiile reducerii numărului lor și a modificărilor hemodinamicii intrarenale;

- manifestările clinice rezultă din interrelațiile leziunilor glomerulare de diferite tipuri, severitatea și durata lor, consecințele lor funcționale și acțiunea unor factori sistemici circulatori, nervoși și umorali.

4. **Semiologia sindromului glomerular acut**

a. **Simptome și semne clinice**

(1) **Debut acut** după 10-14 zile de la o angină acută sau o altă infecție streptococică, prin:

- hematurie;

- hipertensiune arterială;
- proteinurie;
- retenție de apă și sodiu;
- evoluție obișnuită spre vindecare spontană.

(2) Hematuria

- de regulă macroscopică, poate reprezenta prima sau unica manifestare a unei suferințe glomerulare acute;
- nu există sindrom nefritic acut fără hematurie macroscopică sau microscopică.

(3) Edemul renal

- principală manifestare clinică în forma acută a sindromului nefritic;
- este una din expresiile hipervolemiei;
- nu este dependent de nivelul proteinuriei, ci de oligoanuria inițială;
- instalare rapidă, brutală;
- regresie spontană după vindecarea leziunilor glomerulare.

(4) Hipertensiunea arterială

- cvasiregulă în sindromul nefritic acut;
- este sistolo-diastolică;
- maxima nu depășește 200 mmHg;
- corelată **clinic** cu oliguria/hipervolemia/aportul hidrosalin și **paraclinic** cu hematuria
- ameliorare/dispariție corelate cu regresia leziunilor;
- participă ca factor primordial în apariția fenomenelor de insuficiență ventriculară, a encefalopatiei nefritice.

(5) Tulburări de diureză

- oliguria inițială - sindromul nefritic acut poate debuta ca sindrom de IRA;
- când boala debutează anuric și când oligoanuria persistă - prognostic nefavorabil;
- se pot corela cu intoxicația uremică, dezordinile hidroelectrolitice și acido-bazice ale unui posibil sindrom de insuficiență renală acută.

b. Semne urinare

(1) Proteinuria

- valori obișnuite 1-3 g/litru;
- originea glomerulară a proteinuriei este certă la valori mai mari de 3 g/zi;
- este neselectivă;
- rareori are rang nefrotic.

(2) Cilindruria - însoțește proteinuria (cilindri hialini) și hematuria (cilindri eritrocitari).

(3) Hematuria

- coexistența cu cilindruria eritrocitară sau aspectul dismorfic al eritrocitelor traduce originea sa înaltă, glomerulară;
- uneori este unica manifestare a sindromului nefritic acut.

c. Semne funcționale renale

- scăderea valorilor filtrării glomerulare (măsurată prin clearance-ul creatininei).
- este semn funcțional pasager.
- densitatea urinară spontană este normală.
- valorile peste 1020 ale densității urinare spontane sugerează o proteinurie masivă.

d. Semne bioumorale

- creșterea retenției azotate:
 - este moderată și pasageră;
 - este corelată cu durata și severitatea oligoanuriei;
 - revine la normal în decurs de 6-8 săptămâni.
- scăderea globală a complementului și a componentei C3.
- creșterea titrului ASLO peste 200 unități (ca și a antistreptokinazei, antihialuronidazei, anti DNA-azei etc.) cu revenire la normal după 4-12 săptămâni, ca indicator biologic al infecției streptococice recente.

- prezența în secrețiile faringiene sau cutanate a streptococilor din grupa A.
- descoperirea în urină a unor cantități crescute de produși de degradare a fibrinei.
- evidențierea crioglobulinelor circulante.
- hiperinoză.
- proteina C reactivă prezentă.
- hiperalfa 2 globulinemie.

5. **Profilul funcțional glomerular** al suferinței renale rezultă din discrepanța scăderii clearance-ului creatininei endogene în condițiile păstrării capacității de concentrare (urini cu densități normale și natriureză redusă).

6. **Cauzele sindromului nefritic acut:**

- (1) glomerulonefrite acute poststreptococice;
- (2) alte glomerulonefrite acute bacteriene, virale și parazitare;
- (3) leziuni glomerulare acute în lupusul eritematos diseminat, purpura Henoch-Schönlein, PAN, sindrom Goodpasture, sindromul hemolitic uremic etc.;
- (4) nefropatia gravidică;
- (5) glomerulonefrita cu depozite de IgA, IgM;
- (6) glomerulonefrita proliferativă mezangială.

B. SINDROMUL NEFRITIC CRONIC

1. **Tipuri**

În funcție de predominanța HTA sau a edemelor și de rapiditatea evoluției spre insuficiență renală cronică sunt descrise 4 tipuri clinice de sindrom nefritic cronic:

- a. **forma vasculară** - cu HTA (proteinurie < 3,5 g/zi);
- b. **forma cu sindrom nefrotic** - cu edeme (proteinurie > 3,5 g/zi fără HTA);
- c. **forma mixtă** - cu HTA și edeme (ca un sindrom nefrotic impur);
- d. **forma rapid progresivă** - IRC terminală în 6 luni - 2 ani.

N.B. numai 1/4 din sindroamele nefritice cronice au în antecedente un sindrom nefritic acut.

2. **Semne urinare**

a. **Hematuria**

- este spontană, persistentă, microscopică;
- accentuată de efort, de badijonarea faringelui sau de afecțiuni intercurrente;
- se însoțește rar de cilindurie eritocitară (în acutizări);
- hematiile sunt dismorfice;
- corelată cu HTA;
- devine macroscopică în acutizări sau în maladia Berger;
- indicator al evolutivității afecțiunii;
- indicator al leziunilor proliferative și corticorezistenței.

b. **Proteinuria**

- absența ei poate exclude diagnosticul de sindrom nefritic cronic;
- persistentă;
- valori de 0,5-2 grame/zi;
- crește în acutizări;
- scade cantitativ după apariția sindromului de insuficiență renală cronică;
- scăderea spontană sau după corticoterapie indică o posibilă vindecare;
- scade cantitativ după AINS, IEC, dar revine la valoarea inițială la întreruperea tratamentului;
- este neselectivă;
- ca regulă generală, are aceeași semnificație ca și hematuria.

c. **Cilindruria**

- însoțește proteinuria și hematuria;
- poate lipsi în afara acutizărilor;
- cilindri ceroși și giganti apar odată cu insuficiența renală cronică.

3. Semne clinice**a. Hipertensiunea arterială**

- sistolo-diastolică;
- apare precoce și este agravată de apariția insuficienței renale cronice.

b. Edemele

- lipsesc în sindromul nefritic cronic;
- proteinurie nonnefrotică + edeme la un glomerular cronic semnifică:
 - acutizarea leziunilor renale;
 - insuficiență cardiacă;
 - dietă hipoproteică prelungită;
 - aport excesiv de sare;
 - insuficiență renală acută;
 - insuficiență renală cronică în stadiul final.

c. Tulburările de diureză

- oliguria în fazele de acutizare;
- poliuria ca prim mecanism de compensare a unei insuficiențe renale cronice;
- nicturia este prezentă, dar necaracteristică glomerulopatiilor cronice;
- poliuria ca semn de vindecare a leziunilor glomerulare.

d. Tulburările de micțiune nu sunt prezente în glomerulopatii decât prin supraadăugarea unei infecții urinare joase.

4. Reducerea capacității funcționale renale

- clearance-ul creatininei scade la $< 75\%$ NFA - densitatea urinară se menține normală la $> 50\%$ NFA.

5. Cauzele sindromului glomerular cronic:

- (1) glomerulonefrita cronică poststreptococică;
- (2) alte glomerulonefrite cronice infecțioase;
- (3) glomerulonefrite cronice primitive, cu depuneri mezangiale de tip membranos sau proliferativ, cu depuneri mezangiale de IgA/IgG, hematuria recurentă idiopatică, proteinuria permanentă izolată, bolile renale ereditare etc.

C. SINDROMUL NEFRITIC CRONIC ACUTIZAT

- lipsa intervalului liber (acutizarea se produce intrainfecțios).
- lipsa stigmatelor infecției streptococice (apar după 2-3 săptămâni).
- retenția azotată poate avea valori mari care nu scad după reluarea diurezei.
- diagnostic de certitudine prin PBR.

D. SINDROMUL GLOMERULAR RAPID PROGRESIV

1. Debut, evoluție ca sindromul nefritic acut, la care se adaugă;

- evoluție rapidă spre insuficiență renală terminală;
- frecvent are ca substrat morfologic proliferarea extracapilară.

2. Cauzele sindromului glomerular rapid progresiv

- (1) glomerulonefrite poststreptococice cu evoluție subacută și alte glomerulonefrite infecțioase;
- (2) glomerulonefrită idiopatică extracapilară;
- (3) leziuni glomerulare din boli de sistem (sindrom Goodpasture, PAN etc.).

E. SINDROMUL NEFROTIC (SN)

1. Definiție: manifestări clinice, urinare și umorale secundare proteinuriei masive (peste $3,5 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ ore}$)

2. Patogenie

- Elementul morfo-funcțional comun sindromului nefrotic, indiferent de etiologie, este **hiperpermeabilitatea membranei glomerulare** tradusă prin proteinurie excesivă.
- Sindromul nefrotic este un sindrom glomerular acut în care predomină elementul caracteristic și sindromului nefritic acut, adică proteinuria.

● Sindroamele nefrotice **secundare** glomerulonefritelor sau unor boli sistemice au patogenia glomerulopatiilor descrise la sindromul nefritic acut;

● Sindroamele nefrotice **primitive** au aceeași etiologie necunoscută ca și glomerulopatiile primitive. Astfel, clasificarea SN în primitive și secundare este arbitrară: în ambele situații etiologia este discutabilă: spunem că un SN însoțește un neoplasm, nu spunem că neoplasmul este agentul etiologic al SN; același lucru este adevărat și în majoritatea „cauzelor” sindromului nefritic acut.

● Clasificarea SN în „pure” (care nu au decât proteinurie) și „impure” (care asociază proteinuriei hematuria, HTA, IRC) este inutilă deoarece SN impure nu sunt altceva decât sindroame nefritice forme mixte (asociere de proteinurie nefrotică cu HTA sau/și hematurie).

● SN pur acut este un sindrom nefritic „sărac”: îi lipsesc hematuria, HTA; elementele sale caracteristice - hiperlipemia, hipoproteinemia, hiposerinemia - se datoresc proteinuriei masive.

3. Fiziopatologie

a. Proteinuria

● Creșterea permeabilității glomerulare pentru proteinele plasmatică este tulburarea fundamentală din SN. La baza acestei tulburări stă alterarea funcției de barieră electrică și/sau dimensională a MBG. Pierderea de proteine în urină depinde atât de mărimea și încărcătura electrică ale moleculei proteice, cât și de natura defectului de permselectivitate. Albumina este încărcată electronegativ și se pierde predominant în defectele de barieră electrică, cum se întâmplă în glomerulopatia cu leziuni minime. În afecțiunile asociate cu modificări structurale ale glomerulilor și defecte ale barierei dimensionale, se pierde în urină atât albumina cât și proteine mai mari (IgG).

● Rata excreției de proteine este influențată de rata filtrării glomerulare (RFG), fluxul plasmatic renal, activitatea sistemului renină - angiotensină, sinteza și concentrația plasmatică a albuminei, aportul proteic. De aceea, exprimarea cantitativă a proteinuriei (g/zi) nu evidențiază importanța diferiților factori care influențează proteinuria. Scăderea marcată a concentrației albuminei serice se însoțește de scăderea proteinuriei și invers, administrarea i.v. de albumină se însoțește de creșterea proteinuriei; este mai fidelă exprimarea proteinuriei în rate de clearance pentru proteinele specifice. Anumite medicamente, prin efectul asupra rezistenței vasculare capilare pre și post-glomerulare, pot influența magnitudinea proteinuriei; AINS și IEC scad proteinuria, mai ales administrate la bolnavi cu depleție de sare. Beta blocantele au același efect de scădere a proteinuriei, dar de mică intensitate; prednisolonul crește permeabilitatea glomerulară pentru proteine.

● Gravitatea leziunilor glomerulare ar fi corelată cu selectivitatea MBG, indice exprimat ca o funcție de mărimea/greutatea moleculară a proteinelor filtrate (selectivitatea = raportul IgG/transferină urinare). În aprecierea gravității unei proteinurii trebuie ținut cont și de importanța hematuriei, deoarece urina hipotonă poate determina liza hematilor, antrenând o falsă creștere a proteinuriei.

b. Hipoalbuminemia. Hipoproteinemia

● Pierderile urinare de albumină produc stimularea sintezei de albumină, compensând astfel parțial trecerea albuminei în urină și în spațiul interstițial; de asemenea, stimulează catabolismul proteic. **Scăderea presiunii oncotice a plasmelor datorită hipoalbuminemiei în sinusoidale hepatice este stimulul sintezei de albumină.** O dietă bogată în proteine nu corectează albuminemia deoarece crește pierderile urinare. Pe de altă parte, o dietă săracă în proteine asociată cu administrarea de IEC scade excreția proteică și tinde să normalizeze albumina plasmatică, prin efect direct pe circulația capilară glomerulară.

● IgG sunt scăzute în ser, gradul scăderii necorelându-se cu magnitudinea pierderilor (exemplu, în glomerulopatia cu leziuni minime IgG sunt scăzute în ciuda pierderilor urinare foarte mici); pe lângă pierderile renale intervin și inhibiția sintezei și creșterea excreției fracționale extrarenale. IgA, IgM, IgE sunt normale, factorul B este scăzut, Clq, C2, C8, C9 pot fi scăzute, restul fracțiunilor fiind normale sau chiar crescute.

- Pierderea proteinelor care leagă hormonii (colecalciferol binding-protein, tiroxin binding-protein) poate influența relația dintre fracția liberă, activă a hormonilor și fracția legată. Pierderea de cortizol binding-protein duce la alterări ale distribuției hormonilor glucocorticoizi exogeni; ca urmare, bolnavii cu SN dezvoltă sindrom Cushing mai rapid decât nonnefroticii.

- Fibrinogenul poate fi crescut, ca și factorii V, VII, VIII, X ai coagulării.

- Antitrombina III este scăzută în hipoproteinemiile severe, proteinele C și S, deși normale ca și concentrație, au activitate redusă; antiplasmina, activatorul plasminogenului și factorii stimulatori ai sintezei endoteliale de prostaciclina au nivele reduse. Ca urmare, activitatea procoagulantă este crescută, la aceasta adăugându-se disfuncția endotelială, creșterea numărului și adezivității trombocitelor, creșterea vâscozității sanguine și hiperlipidemia.

- Pierderea urinară de transferină, ceruloplasmină și proteină care leagă zincul contribuie la deficiențe ale fierului, cuprului, respectiv zincului. Aceste deficiențe pot interfera cu producția eritrocitelor sau cu funcția unor enzime. Deficiența de transferină duce la anemie microcitară rezistentă la tratamentul cu fier. Pierderea de eritropoietină prin urină contribuie și ea la anemie.

- Deficiența de zinc se însoțește de cicatrizări deficitare ale plăgilor, impotență, tulburări ale imunității celulare.

- Scade nivelul transcortinei, reninei, lecitin-colesterol-acil-transferazei (LCAT), orosomucoidului.

c. Hiperlipidemia

- Hiperlipidemia din sindromul nefrotic se caracterizează prin alterări ale tuturor claselor de lipoproteine în ceea ce privește concentrația lor plasmatică, compoziția și rata de metabolizare.

- Sunt crescute raporturile colesterol/trigliceride și lipide/apolipoproteine.

- Nivelul seric al colesterolului total, fosfolipidelor și trigliceridelor este crescut.

- Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) și intermediară (IDL) sunt crescute, HDL sunt normale, VLDL sunt crescute, apărând un profil de tip IIa și IIb în 60% din cazuri, tip V în 30% din cazuri, tip III și IV în 10% din cazuri.

- Apolipoproteinele B, CII, E, Lp(a) și raportul apolipoproteina CIII/apolipoproteina C II sunt crescute.

- Între gradul hipoalbuminemiei, scăderea presiunii oncotice și nivelul seric al trigliceridelor și colesterolului există o relație de proporționalitate inversă. Hiperlipidemia poate precede instalarea hipoalbuminemiei și poate persista după diminuarea/dispariția acesteia.

- **Patogenie:** sunt crescute atât sinteza lipidelor cât și a lipoproteinelor; îndepărtarea lipidelor din circulație este scăzută.

Nu se cunosc factorii care stimulează creșterea sintezei lipidelor și a apolipoproteinelor (scăderea albuminei plasmatică sau creșterea acizilor grași liberi?). Catabolizarea lipoproteinelor bogate în TG, a chilomicronilor și a VLDL este scăzută ca urmare a proteinuriei (prin urină se pierde lipoprotein-lipaza - enzima care catabolizează aceste lipoproteine).

- Conversia în periferie a VLDL în LDL este scăzută datorită deficienței de lecitin-colesterol-acil-transferază, a conținutului redus de apo-CII (activatorul LCAT), deficitului de cofactori (orosomucoid) sau acumulării de acizi grași și lecitină. HDL se pierde în urină, raportul LDL/HDL fiind crescut. În mod normal, HDL modulează catabolismul LDL și al chilomicronilor; în sindromul nefrotic s-a demonstrat ca HDL funcționează anormal, ceea ce duce la scăderea catabolizării LDL și a chilomicronilor.

d. Homeostazia sodiului și mecanismul formării edemelor

- Inițial, presiunea oncotică interstițială scade mai mult decât cea intravasculară, proces care, împreună cu creșterea fluxului limfatic, se opune formării edemelor. Atunci când presiunea oncotică scade sub 8 mmHg, fluxul este dirijat spre interstițiu.

● Pacienții cu leziuni minime au RFG normală și hipovolemie, ceea ce duce la activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRA), a sistemului nervos simpatic și la hipersecreție de ADH cu retenție de sodiu și apă.

● Pacienții cu modificări structurale glomerulare au RFG scăzută, hipervolemie, SRA inhibat; în acest caz retenția primară de sodiu la nivel renal este implicată, alături de hipalbuminemie, în formarea edemelor.

e. Metabolismul vitaminei D

● 25(OH) vitamina D circula în sânge legată de o inter-alfa-globulină numită **vitamin D binding - protein**; are o GM (58.000) mai mică decât a albuminei (69.000); de aceea atât vitamin D binding protein, cât și 25(OH) vitamina D, se pierd în urina pacienților cu SN.

● Nivelul seric al 25(OH)D este scăzut în SN și există o relație invers proporțională între nivelul seric al acestui metabolit și mărirea proteinuriei. Scăderea spontană sau postterapeutică a proteinuriei se însoțește de revenirea la normal a 25(OH) vitaminei D.

● 1,25(OH)₂ vitamina D și 24,25(OH)₂ vitamina D₂ pot fi scăzute sau normale; aceasta depinde de gradul scăderii în ser a precursorului lor 25(OH) vitamina D, gradul pierderii lor în urină, prezența sau absența unei capacități scăzute de producție secundare afectării tubulare renale prin proteinuria mare.

● **Homeostazia calciului** - pacienții cu SN prezintă rezistență scheletică la acțiunea calcemică a PTH; absorbția intestinală a Ca poate fi normală sau scăzută. Ambele defecte sunt secundare deficitului de vitamină D și ambele duc la un nivel seric scăzut al Ca. Scăderea Ca în SN se datorește scăderii Ca ionizat și a Ca legat de proteine (secundare hipalbuminemiei).

4. Semiologia sindromului nefrotic

a. Simptome și semne clinice

(1) Edemul

- este simptomul și semnul clinic obligatoriu;
- de la discrete edeme palpebrale la anasarcă;
- caracteristicile clasice ale edemului renal de tip nefrotic: alb, moale, pufos, lasă ușor godeu.

(2) Oliguria

- apare în perioada de constituire a edemului;
- densitatea urinară este crescută datorită proteinuriei.

(3) Simptome și semne generale

- paloare, astenie, inapetență, cefalee, tulburări psihice, stare subfebrilă, uneori disre-

tă hepatosplenomegalie.

(4) Hipertensiunea arterială

- lipsește în SN pure.

(5) Crizele nefrotice

- sunt accese dureroase abdominale;
- survin cu ocazia puseelor edematoase;
- se însoțesc de vărsături, tulburări de tranzit intestinal, diaree, meteorism și constipație, febră și leucocitoză;
- dispar spontan după 24-48 ore.

(6) Infecțiile

- etiologie frecvent bacteriană (pneumonii, peritonite, infecții urinare, septicemii);
- favorizate de carența de imunoglobuline.

(7) Trombozele venoase

- localizări variabile (cea mai discutată este tromboza de venă renală);
- condiționate de agravarea bruscă a hipovolemiei și a hiperlipemiei.

(8) Semne de carență proteică

- apar în SN cu evoluție prelungită și proteinurie masivă;
- agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei prelungite;
- pierdere ponderală deseori mascată de edeme;

- reducerea masei musculare;
- tulburări trofice cutanate, ale mucoaselor și fanerelor (piele uscată, subțiată, cheiloză, ragade labiale și comisurale, păr uscat, casant, unghii friabile cu striuri albe longitudinale);
- tulburări de creștere la copil;
- demineralizare osoasă - osteoporoză, osteomalacie, fracturi osoase;
- pierderea anumitor proteine transportoare și tisulare; secundar - anemie feriprivă, tulburări nervoase, gușă cu sau fără hipotiroidie.

(9) Xantoamele și xantelasma

- sunt corelate cu hiperlipemia și hipercolesterolemia.

b. Semne urinare

(1) Proteinuria

- minimum 3,5 g/24 ore/1,73 m²;
- obișnuit valori de 5-10 g/24 ore; maximum descris în literatură 72 g/24 ore;
- proteinuria cantitativă este un indicator al evoluției bolii;
- calitativ proteinuria se clasifică în „selectivă” și „neselectivă”;
- în **proteinuria selectivă**, electroforeza urinară indică prezența aproape exclusivă de albumină și a unor globuline cum ar fi siderofilina și unele α_2 -globuline; este prezentă în **SN pur, corticosensibil**;
- în **proteinuria neselectivă** sunt prezente toate fracțiunile globulinice ale plasmei și gammaglobulinele cu greutate moleculară crescută (traseul electroforetic identic cu cel al plasmei); este prezentă în **sindromul nefrotic impur, corticorezistent**.

(2) Lipuria

- corelată cu hiperlipemia;
- nu depășește 1 g/24 ore.

(3) Sedimentul urinar

- absența hematiilor sau leucocitelor în SN pur;
- sunt prezenți cilindri hialini, granuloși sau grăsoși;
- în lumina polarizată se observă cristale birefringente (esteri de colesterol).

(4) Modificările electroliților urinari

- scăderea Na și creșterea eliminării K sunt dependente de hiperaldosteronism.

c. Semne umorale

(1) Hipoproteinemie cu hipoalbuminemie

- proteinemia are valori sub 6 g%;
- scad predominant albuminele (sub 3 g%);
- raportul serine/globuline este subunitar;
- alfa 2 globulinele sunt crescute;
- imunoelectroforeza evidențiază scăderea importantă a siderofilinei;
- gamaglobulinele sunt normale procentual, reduse în valori absolute (mai ales IgG);
- valori normale sau crescute ale gamaglobulinelor se constată în unele SN secundare (amiloidoză, LED, mielom).

(2) Hiperlipemia cu hipercolesterolemie

- valorile lipemiei depășesc 1500 mg%;
- colesterolemie peste 300 mg%;
- creșterea interesează toate fracțiunile lipidelor plasmatice;
- la electroforeză: cresc betalipoproteinele și scad alfalipoproteinele;
- SN din LES evoluează cu normolipemie.

(3) Markeri ai inflamației

- hiperinoză - fibrinogen peste 800 mg%;
- VSH crescut (+ anemie hipocromă, hiposideremie).

(4) Diselectrolitemii în SN

- hiponatremie cu creșterea Na total;
- potasemia are valori normale sau ușor scăzute datorită pierderilor urinare produse sub acțiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar și a tratamentului diuretic sau cortizonic;

- hiperpotasemia este rară, secundară unei oligurii severe.

(5) Explorarea stării funcționale a rinichilor

- disfuncția glomerulară este evidentă în SN impur.

d. Biopsia renală

SN reprezintă mai mult de 90% din cazurile cărora li se efectuează PBR.

5. Particularitățile semiologice ale principalelor tipuri de SN

(1) Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică)

- întâlnit predominant la copil;
- sindrom nefrotic pur, corticosenzibil;
- **morfologic** - fuziunea proceselor pediculate ale podocitelor.

(2) SN din glomerulonefritele cronice primitive

- întâlnit predominant la adult;
- de regulă SN impur, corticorezistent.

(3) SN din glomerulonefritele poststreptococice

- apare atât în faza acută, cât și în cea cronică a bolii;
- în GNA este rar, de regulă impur.

(4) SN din glomeruloscleroza diabetică

- apare după 15-20 ani de evoluție a diabetului zaharat;
- SN impur;
- dislipidemie severă.

(5) SN din amiloidoza renală

- SN impur;
- nefromegalie bilaterală;
- poliurie;
- hipergamaglobulinemie.

(6) SN din lupusul eritematos diseminat

- SN impur;
- sediment urinar „telescopat”;
- hipergamaglobulinemie;
- alfa-1-globuline scăzute;
- absența dislipidemiei;
- evoluție rapidă spre IRC;
- una din puținele situații în care un SN impur este, frecvent, corticosenzibil;
- una din puținele situații în care corticoterapia este indicată și eficientă chiar la valori foarte mari ale creatininemiei.

6. Clasificarea și cauzele SN

(1) Sindroame nefrotice primitive

- SN cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică);
- SN cu leziuni de GNC proliferativă;
- SN cu leziuni de GNC membranoasă;
- SN cu leziuni de GNC membrano-proliferativă (mezangio-capilară);
- SN ereditare.

(2) Sindroame nefrotice secundare

- SN în nefropatii cu etiologie cunoscută (GNA și cronice post-streptococice, pielonefrită, nefropatie gravidică).

● SN în boli generale (diabet zaharat, amiloidoză, lupus eritematos diseminat, purpură reumatoidă, alte colagenoze, boală Hodgkin, reticuloze, mielom multiplu, purpură Waldenström, anemii hemolitice).

● SN în boli neoplazice (sindrom paraneoplazic).

● SN mecanice (tromboza venelor renale, pericardită constrictivă, insuficiență cardiacă congestivă).

● SN în infecții și parazitoze (sifilis, malarie).

● SN toxice și alergice (după administrare de seruri și vaccinuri, înțepături de insecte, mușcături de șerpi, alergie alimentară, parazitoze, diferite medicamente: săruri de aur, mercur, bismut, penicilină, penicilamină, fenilbutazonă, anticoagulante etc.).

F. SINDROMUL NEFROPATIILOR INTERSTITIALE

1. Definiție: complex de semne urinare, funcționale renale, clinice și radiologice care apare în bolile renale cu localizare exclusivă sau predominantă la nivelul interstițiului renal.

2. Patogenie

● locul prim este ocupat de NI infecțioase, care afectează rinichiul pe cale ascendentă.
● mecanismele de tip imun (sau de tip toxico-alergic) reprezintă modalitatea afectării interstițiului în cazul administrării unor medicamente sau intrainfecțios.

● refluxul vezico-ureteral și obstrucția tractului ureteral reprezintă elemente esențiale ale evoluției ascendente a unei infecții urinare; în același timp ele pot produce - în absența infecției - leziuni interstițiale.

● acumularea unor substanțe în interstițiul medular, consecință directă a gradientului de concentrare cortico-papilar, explică constituirea unor leziuni interstițiale prin iritația produsă de depunerea unor cristale de calciu, acid uric, a produșilor de metabolizare a unor medicamente (analgice) etc.

● patogenia nefropatiei endemice este necunoscută.

3. Fiziopatologie și semiologie

● leziunile interstițiale modifică funcționalitatea rinichiului prin leziunile tubulare de acompaniament.

● primul semn paraclinic este **tulburarea de concentrare a urinei**.

● al doilea semn paraclinic este **tulburarea hidroelectrolitică** tradusă prin modificări ale ionogramei sanguine și urinare, dezechilibru acidobazic.

● al treilea semn clinic și paraclinic depinde de porțiunea tubulară afectată și se manifestă prin **aminoacidurie, poliurie, glicozurie**.

● sindromul acut

(1) **infecțios** evoluează cu stare toxică, leucociturie, bacteriurie, cilindurie leucocitară, proteinurie sub 1 g/zi, dar nu lezează semnificativ funcția tubulară.

(2) **imunoalergic și toxic** evoluează cu oligoanurie, tulburare a funcției de concentrare, proteinurie sub 1 g/zi.

● sindromul cronic

(1) **infecțios** evoluează latent sau cu pusee spre IRC; proteinuria este minimă, leucocituria este persistentă sau poate fi provocată prin pyrogen-test, bacteriuria este intermitentă - ca și cilinduria leucocitară -, semnul clinic esențial pentru a-l diferenția de o infecție a tractului urinar este prezența tulburărilor de concentrare a urinei (eventual și proteinuria de tip tubular); asimetria leziunilor este încă un argument pentru reflux vezico-ureteral/obstrucție ca factori patogenici ai pielonefritei cronice.

(2) **imunoalergic și toxic** evoluează cu tulburarea capacității de concentrare, proteinurie tubulară, poliurie, diselectrolitemii, aminoacidurie, glicozurie etc.

4. Particularitățile nefropatiei interstițiale acute (NIAC)

a. Semne clinice

● manifestări de tip infecțios sau/și de tip toxic-alergic: stare toxică, erupții cutanate etc. - dureri lombare frecvent bilaterale în NIAC infecțioasă.

● tulburări de micțiune în NIAC infecțioasă.

● sindrom de insuficiență renală acută în NIAC imuno-alergică.

● azotemie extrarenală în NIAC infecțioasă (datorită stării toxice).

b. Semne urinare și umorale

● leucociturie + bacteriurie în NIAC infecțioasă.

● proteinurie mică, de tip tubular.

● semnele umorale de inflamație (leucocitoză, VSH crescut) sau de hipersensibilizare (eozinofilie) +/- retenție azotată în funcție de etiologia și gradul afectării funcției renale.

c. Semnele radiologice - nefromegalie bilaterală discretă.

5. Particularitățile nefropatiei interstițiale cronice (NICr)

a. Semne clinice

- dureri lombare (de la jena dureroasă la colici nefretice); pot lipsi mai ales în NICr toxică.
- tulburările de micțiune sunt frecvente în NICr, dar necaracteristice pentru afectarea parenchimului.

- poliuria este datorată leziunilor tubulare.

- HTA este mai puțin frecventă decât în glomerulopatii.

- hematuria macroscopică este prezentă numai în caz de complicații sau în TBC renală.

- în stadiile avansate proteinuria poate deveni masivă prin leziuni de glomeruloscleroză focală.

b. Semne urinare și umorale

- **NICr infecțioasă** - leucociturie + cilindurie leucocitară + bacteriurie // semne umorale de inflamație (VSH crescută, leucocitoză etc).

- **NICr toxică** - leucociturie discretă.

- **Elemente comune** - proteinurie tubulară mică, tulburări de concentrare a urinei, diselectrolitemii.

c. Semnele funcționale renale - capacitatea de concentrare se reduce precoce.

d. Semne radiologice

- rinichi mici, asimetrici, cu contur boselat, caracteristici pentru NICr infecțioasă.

- rinichi mici, simetrici în NICr toxică, nefropatia endemică.

6. Etiologia și clasificarea sindroamelor de afectare interstițială

a. Nefropatii interstițiale acute

(1) **infecțioase** - pielonefrite acute (cale ascendentă);

- în septicemii (cale descendentă, hematogenă).

(2) **toxice medicamentoase** - prin mecanism predominant nefrototoxic (colimicina);

- prin mecanisme de hipersensibilizare (anticoagulante, butazolidină, metilcină, ampicilină etc).

b. Nefropatii interstițiale cronice

(1) **infecțioase** nespecifice (pielonefrite cronice);

- specifice (tuberculoză, bruceloză, sifilis terțiar etc).

(2) **toxice** - nefropatia prin abuz de analgetice;

(3) **secundare** unor boli de metabolism (gută, nefrocalcinoză, cistinoză, oxaloză);

(4) **primitive** - nefropatia endemică.

G. SINDROAMELE TUBULARE

1. Definiție

Sindromul renal tubular este constituit din semnele și simptomele care rezultă din acele afecțiuni care lezează exclusiv sau predominant tubii.

2. Patogenie

Injuriile tubulare se manifestă prin:

- leziuni ale echipamentului enzimatic tubular;

- leziuni morfologice tubulare exprimate prin:

- insuficiență renală acută („înnisiparea” tubilor +/- deficite enzimatice +/- reabsorbție excesivă +/- obstrucție exterioară a tubilor prin inflamația interstițiului);

- eliminare urinară de substanțe care nu apar în urina normală;

- eliminare excesivă a unor substanțe care se găsesc în urina normală.

3. Fiziopatologie și semiologie

a. **Sindromul tubular acut** este similar sindromului de insuficiență renală acută.

b. **Sindroamele tubulare cronice** au etiologie toxică sau ereditară.

(1) **Factorii toxici** - exogeni (uraniu, plumb, cadmiu) sau endogeni (cuprul în degenerescența hepatolenticulară Wilson, galactozo-1-fosfatul în galactozemie) - lezează echipamentul enzimatic tubular.

(2) **Defectele ereditare ale unor enzime**, cu transmitere de regulă recesivă, se manifestă fie direct, numai la nivelul rinichiului sau în mai multe organe, fie indirect, printr-o perturbare metabolică producătoare de substanțe a căror eliminare are efect toxic asupra rinichiului. Defectul enzimatic poate interesa o singură enzimă sau poate fi multiplu.

(3) **TCP** asigură reabsorbția aminoacizilor, glucozei, fosfaților; sindroamele tubulare proximale includ aminoaciduriile, glicozuria renală și fosfaturiiile.

(4) **TCD** asigură concentrarea urinei, eliminarea sarcinii acide și ajustarea balanței sodiului, deci sindroamele distale vor fi: diabetul insipid renal, acidozele renale tubulare și nefropatia cu pierdere de sodiu.

c. Sindroamele tubulare sunt:

- **unice, specifice**, datorate unui deficit ereditar și caracterizate prin pierderea urinară a unei substanțe sau grup de substanțe asemănătoare.

- deficitul **nespecific**, ereditare sau dobândite, cu deficite multiple concomitente.

d. Sindroamele tubulare proximale sunt:

(1) **Cistinuria**: deficit enzimatic (renal și jejunal) al absorbției aminoacizilor bibazici (cisteină, lizină, arginină, ornitină); manifestări ale bolii sunt cistinuria, lizinuria, argininuria, ornitinuria și litiaza renală cistică.

(2) **Boala Hartnup**: deficit în transportul triptofanului, alaninei, glutaminei, serinei; se manifestă prin eliminarea urinară a respectivilor aminoacizi, dermatită de tip pelagroid (secundară carenței de triptofan) și ataxie cerebeloasă.

(3) **Iminoglicinuria**: deficit de reabsorbție a prolinei, hidroxiprolinei și glicinei care se elimină în urină; nu are manifestări clinice.

(4) **Diabetul renal**: deficit de reabsorbție a glucozei filtrate glomerular; se manifestă prin glicozurie fără hiperglicemie. Este o afecțiune cu transmitere autosomal dominantă. Uneori se însoțește de glicinurie (glucozo-glicinuria). De regulă nu are manifestare clinică.

(5) **Rahitismul renal** (rezistent la vitamina D) este o anomalie genetică dominantă transmisă prin cromozomul X. Manifestări: hipofosfatemie, fosfaturie exagerată, tablou clinic de rahitism.

(6) **Pseudohipoparatiroidismul**: anomalie transmisă prin cromozomul X. Patogenie: rezistența celulei tubulare la acțiunea PTH. Manifestări: hipercalcemie și hiperfosfatemie cu tetanie, crampe musculare, spasm laringian, crize comițiale, calcificarea nucleilor bazali, calcificări subcutanate, brahidactilie.

(7) **Hipofosfatazemia**: deficit ereditar recesiv. Patogenie: scăderea sau lipsa fosfatazei alcaline din celule, inclusiv cele renale. Manifestări: nanism, cifoză, deformări osoase, fracturi spontane și eliminarea renală de fosfoetanolamină. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este mult scăzut.

(8) **Sindromul Toni-Debré-Fanconi**: deficit renal generalizat nespecific transmis autosomal recesiv. Manifestări: aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie, nanism, rahitism, întârziere în dezvoltarea psihomotorie, depuneri de cisteină în organe, insuficiență renală.

(9) **Sindromul Fanconi al adultului**: ereditar sau dobândit; manifestările apar după 30 ani: osteomalacie, proteinurie de tip tubular, aminoacidurie, glicozurie renală, fosfaturie.

(10) **Sindromul Löwe**: deficit ereditar nespecific (proteinurie tubulară, aminoacidurie, glicozurie renală, fosfaturie) + glaucom bilateral de la naștere, cataractă bilaterală, retard somatic și psihomotor.

(11) **Galactozemia**: deficit specific = absența din țesuturi a galactozo-1- fosfaturidil-transferazei. Manifestări: întârziere în dezvoltarea somatică și intelectuală, hepatomegalie, cataractă.

(12) **Degenerescenta hepatolenticulară** (boala Wilson): deficit ereditar specific de ceruloplasmă. Excesul de cupru are ca expresie clinică ciroza hepatică, sindromul extrapiramidal, inelul Kayser-Fleischer cornean, tubulopatia nespecifică (aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie).

(13) **Mielomul multiplu**: secundar reabsorbției proteinei Bence-Jones apare un sindrom tubular similar sindromului Fanconi.

e. Sindroamele tubulare distale**(1) Nefrita cu pierdere de sodiu**

- însoțește unele cazuri de pielonefrită cronică și boală chistică a medulei;
- hipernatriureză + hipocloremie.

(2) Acidoza tubulară primară - deficit de eliminare renală a sarcinilor acide.

- acidoză cu pH seric scăzut, paralizie periodică, nefrocalcinoză, colici renale, rahitism.

(3) Hiperoxaluria primară

- hiperoxalurie;
- litiază oxalică, nefrocalcinoză și insuficiență renală.

H. SINDROAMELE RENALE VASCULARE

1. Definiție: sindrom care rezultă în urma lezării sistemului vascular renal de către HTA.

2. Relația HTA - rinichi poate fi:

- (1) HTA esențială care produce nefroscleroză (nefroscleroza hipertensivă);
- (2) HTA secundară unei nefropatii (glomerulopatii, nefropatii interstițiale, leziuni vasculare renale: necroză corticală, necroză papilară, tromboză venoasă);
- (3) HTA secundară stenozei de arteră renală.

3. Sindromul de nefroscleroză hipertensivă (HTA - cauză a IRC)

(1) Generalități - HTA accelerată sau cu evoluție malignă, cu gr. III sau gr. IV la examenul fundului de ochi poate produce IRA sau IRC.

Elementul patognomonic - necroza fibrinoidă arteriolară. Azi doar 1-3% din HTAE au această evoluție: de obicei bolnavii mor înainte ca HTA să se „malignizeze“.

HTA poate evolua malign (încă de la început) în: HTA secundară de cauza renovasculară, boală renală primară, vasculită sistemică.

Nefroscleroza hipertensivă este leziunea renală datorată unei HTA esențiale benigne cu evoluție de lungă durată, pe rinichi anterior sănătoși. Înainte de 1950 mortalitatea în HTA esențială era de: 60%, prin accidente vasculare cerebrale și insuficiență cardiacă; 10-15% din bolnavi decedau prin IRC, având ca leziuni vasculare hiperplazia intimei, arterioscleroza hialină predominant pe vasele mici (arteriolele preglomerulare), leziuni care debutau cam după 5 ani de la debutul HTA și semănau cu cele din nefroangioscleroza focală și segmentară (NASFS), DZ etc.

Diagnosticarea unei HTA la un bolnav cu proteinurie dozabilă sugerează o HTA secundară unei nefropatii cronice: un vechi hipertensiv (peste 20 ani) are, în mod obișnuit, proteinurie minimă (microalbuminurie), cu aceeași semnificație de prognostic nefavorabil ca și în DZ.

Bolnavii cu rinichi anterior lezați - boală diagnosticată printr-un examen sumar de urină patologic în antecedente - au HTA parenchimatoasă.

Pentru diagnosticul de nefroangioscleroză benignă (NASB) - trebuie excluse bolile parenchimatoase, stenoza de arteră renală; evidențierea proteinuriei trebuie să urmeze diagnosticarea HTA; proteinuria să fie minimă în absența HTA maligne sau a ICC!

Leziunile glomerulare au drept cauză:

- ischemia;
- hipertrofia celorlalți nefroni cu hiperperfuzie și apariția unei glomeruloscleroze focale.

Riscul de a face IRC secundară HTAE este mai frecvent la: rasa neagră, istoric familial de IRC hipertensivă, HVS, prezența microalbuminuriei.

(2) Deci nefroscleroza hipertensivă:

- apare la un hipertensiv vechi (>15-20 ani);
- se însoțește de HVS, modificări ale FO;
- natriureza excesivă nu este semn de nefroscleroză (prezentă în HTA fără leziuni renale);
- scăderea capacității funcționale renale;
- scade fluxul plasmatic renal;
- scade RFG;
- scade capacitate de concentrare a urinei;

- nicturie;
- proteinurie < 1 g/24 ore;
- sediment urinar sărac, necaracteristic;
- de obicei diagnosticul este suspectat la un hipertensiv vechi, cu insuficiență renală cronică, sediment urinar sărac, proteinurie minimă; HTA evoluează cu diastolica peste 120 mmHg;
- anemia este mai puțin severă decât nivelul creatininemiei;
- poliuria se menține și în stadiul decompensat al IRC;
- edemele lipsesc în nefroscleroza hipertensivă; de regulă se datoresc insuficienței cardiace;
- rinichii sunt mici, simetrici;
- evoluția poate fi benignă, lentă spre IRC sau malignă, cu deteriorarea rapidă a funcției renale;
- de regulă nefroscleroza hipertensivă apare în HTA esențială, dar ea poate fi datorată și unei HTA secundare altor afecțiuni decât cele renale.

4. HTA parenchimatoasă

(1) **Generalități** - apare la 20-50% din nefropatii; evoluția acestor nefropatii spre insuficiență renală terminală crește incidența HTA la peste 90%. Aparent bolnavii cu BPR, cu NI care pierd sare sunt protejați de HTA. Totuși, nu sunt rare cazurile în care BPR este diagnosticată datorită simptomatologiei sau complicațiilor HTA. Mecanismul de producere a HTA în aceste cazuri este compresia dată de chisturi și hipersecreția de renină din pereții chisturilor. În leziunile gomerulare proliferative, HTA apare și persistă de la început. În cele neproliferative - exemplu membranoase - HTA apare târziu, când FG scade mult.

(2) Mecanisme

- retenția de NaCl și apă;
- hipersecreție de renină-angiotensină;
- stimulare a sistemului nervos simpatic;
- crește sensibilitatea vasculară la vasopresină;
- formare redusă de NO;
- eliberare crescută de endotelină;
- HPTH;
- mecanism renopriv - scade lipidul vasodepresor medular;
- rezistența la insulină.

5. Sindromul de hipertensiune reno-vasculară - caracteristici

- debutul brusc al HTA sau agravarea bruscă a unei HTA preexistente.
- evoluție accelerată, malignă, la un individ tânăr sau la un hipertensiv de peste 30 ani.
- rezistență la tratament.
- uneori se auscultă sufluri abdominale sau lombare.
- inegalitate radiologică și nefrografică a celor 2 rinichi.
- diagnostic de certitudine prin angiografie renală.

1. SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ

1. **Definiție:** incapacitatea rinichilor de a-și îndeplini funcția ce le revine în homeostazia organismului

2. Fiziopatologie

a. **IR parțială** semnifică diminuarea unor anumite funcții ale nefronului (capacitatea de concentrare sau de acidifiere a urinei, transportul transtubular al unor substanțe etc). Apare în afecțiuni tubulare.

b. **IR globală** apare ca urmare a reducerii numărului NFA; se instalează:

(1) **acut**, frecvent reversibil, prin mecanisme extrarenale care lezează ischemic echipamentul tubular și/sau prin mecanism toxic/imunoalergic/obstructiv care afectează tubii.

(2) **cronic**, ireversibil, cu perioadă compensatorie urmată de imposibilitatea asigurării homeostaziei hidroelectrolitice, impunând recurgerea la mijloacele de epurare extrarenale.

3. SINDROMUL DE IRA

a. **Definiție:** - Insuficiența renală acută este un sindrom caracterizat prin deteriorarea rapidă a funcției renale cu creștere consecutivă a concentrației produșilor de retenție azotată în sânge. Creșterea creatininei plasmatice necesită o scădere a ratei de filtrare glomerulară

de cel puțin 50%. Dacă insuficiența renală acută survine pe un rinichi insuficient, creșterea creatininei plasmatice necesită reduceri mai mici în rata de filtrare glomerulară (o reducere a RFG cu 15% duce la creșterea creatininei plasmatice cu 1 mg).

● O altă definiție propusă pentru sindromul de IRA este de incapacitate a rinichiului de a menține echilibrul hidro-electrolitic. Deși incompletă, această definiție sugerează rolul esențial al volemiei reduse în apariția azotemiei extrarenale și, ulterior, a necrozei tubulare acute; dezordinile electrolitice pot fi secundare mecanismelor patogenice care au indus hipovolemie sau/și necroză tubulară, dar sunt prezente totdeauna și agravează hipovolemia și disfuncționalitatea renală.

● Termenul de IRA este uneori folosit în sens restrictiv, de insuficiență renală acută intrinsecă, considerată sinonimă cu necroza tubulară acută (NTA) - definită ca o scădere brutală și persistentă a RFG survenind în minute - zile ca răspuns la injuria acută ischemică sau nefrotoxică. Practic, această definiție exclude azotemia prerenală, postrenală și inflamația acută parenchimatoasă. Această clasificare este utilă clinicianului confruntat cu un sindrom de azotemie acută, când cauzele extrarenale pot fi identificate rapid și corectate. Nefrita acută argumentată histologic poate beneficia de tratament specific, în timp ce terapia insuficienței renale acute prin necroză tubulară acută are doar tratament de susținere.

Din punct de vedere fiziopatologic, această clasificare este artificială - **azotemia prerenală și insuficiența renală acută (necroza tubulară acută)** sunt două extreme ale sindromului de hipoperfuzie renală.

b. **Sindroame majore** - sunt definite șase sindroame majore asociate cu scăderea acută a RFG:

(1) **Azotemia prerenală**

- RFG scade datorită hipoperfuziei renale.
- rapid reversibilă după restabilirea volumului plasmatic.
- nu dă modificări structurale renale.

(2) **Insuficiența renală acută intrinsecă (IRAI)**

- RFG scade datorită hipoperfuziei prelungite sau după nefrotoxice.
- nu este imediat reversibilă după îndepărtarea cauzei.
- asociază alterări tubulare.
- sinonime: necroza tubulară acută, nefropatia vasomotorie.

(3) **Nefrita interstițială acută** - RFG scade prin inflamație acută interstițială.

(4) **Glomerulonefrita acută sau vasculita** - RFG scade prin inflamație glomerulară sau vasculară.

(5) **Boala acută renovasculară** - RFG scade prin obstrucția arterei renale (embolism sau tromboză) pe rinichi unic funcțional sau cu boală renală bilaterală.

(6) **Uropatia obstructivă** - sinonim cu azotemia postrenală.

c. **Etiologie**

(1) **Cauze prerenale**

- Hipovolemii severe.
- Insuficiența cardiacă instalată brutal (infarct, tamponadă, aritmii).
- Obstrucții vasculare arteriale sau venoase.

(2) **Cauze renale**

● Nefrotoxice: toxice medicamentoase, toxice exogene, toxice endogene de natură necunoscută.

- Nefropatii glomerulare, nefropatii gravidice, nefropatii interstițiale, nefropatii vasculare etc.

(3) **Cauze postrenale**

- obstrucții (litiază, neoplasme, ligatură ureterală etc.).

d. **Patogenia**

Patogenia se realizează prin intervenția izolată, asociată sau succesivă a patru mecanisme: ischemo-hipoxic, nefrotoxic, imunopatologic și obstructiv.

e. **Modalități de prezentare clinică a pacientului cu IRA**

● Depinzând de cauzele precipitante, severitatea și viteza cu care se dezvoltă injuria renală, bolnavul se poate prezenta cu:

- valori ale ureei și creatininei crescute neașteptat, brusc - cel mai frecvent;
- alterarea diurezei;
- caracteristicile clinice ale cauzei precipitante;
- complicațiile clinice și paraclinice ale uremiei.
- Se vor avea în vedere cauzele de creștere a valorilor ureei și creatininei în prezența unui filtrat glomerular normal:
 - **uree plasmatică crescută**
 - **producție crescută de uree**
 - stări hipercatabolice;
 - aport proteic crescut;
 - infuzii de aminoacizi;
 - sângerări gastrointestinale;
 - administrare de corticosteroizi, tetraciline.
 - **absorbție crescută de uree**
 - cauze prerenale;
 - cauze postrenale.
 - **creatinină plasmatică crescută**
 - eliberare din țesutul muscular - rabdomioliză;
 - secreție tubulară scăzută - cimetidina, trimetoprimul;
 - interferență cu metabolismul creatininei - cetone (acid cetoacetic), cefalosporine;
 - De obicei se păstrează proporția plasmatică uree: creatinină de 10-20:1.
 - Creșteri diproporționate ale ureei se întâlnesc în cauze prerenale sau uropatii obstructive, în hipercatabolism proteic, scăderea fluxului de fluide la nivelul nefronului distal.
 - Creșteri predominante ale creatininei apar în rabdomioliză.
 - Oliguria poate lipsi în:
 - nefrotoxicitate aminoglicozidică;
 - administrare de substanțe de contrast;
 - arsuri.
 - Anuria poate să apară în:
 - obstrucții de tract urinar;
 - glomerulonefrite rapid progresive;
 - necroză corticală bilaterală;
 - infarct renal.
 - Uneori apare alternanță de oligurie cu poliurie sau numai poliurie ab initio.

f. Evoluția tabloului clinic de necroza tubulară acută poate fi împărțită în 3 faze:

(a) Faza preanurică (de debut)

 - tablou clinic dominat de simptomele și semnele bolii de bază;
 - oligurie-anurie; mult mai rar IRA evoluează cu diureză conservată (forma neoligurică);
 - scăderea concentrației ureei urinare;
 - creșterea valorilor retenției azotate.

(b) Faza anurică (de stare)

 - oligoanurie;
 - semnele și simptomele bolii de bază;
 - retenție azotată, acidoză, hiperkaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, anemie discretă;
 - manifestări hemoragice prin trombocitopatie;
 - pierdere ponderală 0,2-0,5 kg/zi mascată de retenția hidrosalină;
 - anorexie, greață, vărsături, meteorism, ileus dinamic;
 - halenă uremică, limbă „prăjită”, sughit, parotidită septică, hemoragii digestive;
 - astenie, crampe musculare, hiperreflectivitate osteo-tendinoasă;
 - asterixis, stare confuzională, comă;
 - tulburări de ritm și de conducere, insuficiență cardiacă congestivă, HTA, pericardită, modificările EKG secundare hiperpotasemiei: creșterea amplitudinii unde T, lărgirea

complexului QRS și a intervalului P-R, bloc AV complet, dispariția undei P, fibrilație ventriculară, stop cardiac;

- respirație acidotică Küssmaul, plămân uremic, infecții microbiene pulmonare;
- prurit, manifestări hemoragipare, "chiciura uremică" și leziuni de grataj.

● HTA în IRA

GNDAc, GNRP, sindromul hemolitic uremic, IR ateroembolică +/- SD, LES, PAN - evoluează frecvent cu HTA.

NTA și NTIAc nu dau HTA decât în cazul hipervolemiiilor foarte importante; HTA se va remite cu reluarea diurezei sau prin ultrafiltrare în hemodializă. De regulă, la acești bolnavi HTA e însoțită de IVS.

HTAE severă cu necroză fibrinoidă arteriolară poate produce un sindrom de IRA.

O HTA „corect” tratată poate precipita o IRA prin tulburarea mecanismelor reglatorii intrarenale, care pot crea tabloul clinic și paraclinic al unei IRA prerenale - exemplu: asocierea IEC + ciclosporina + AINS - cu vasoconstricție importantă a eferentei care se află sub controlul angiotensinei II. Dacă administrăm IEC, scade vasoconstricția eferentei în condițiile în care aferenta e dilatată. Am putea vorbi de o IRA ischemică în care toți nefronii se află distal de o arteră renală stenozată.

(c) Faza poliurică (de reluare a diurezei)

- se instalează după o durată medie de 10 zile de oligoanurie (mai scurtă în IRA prerenală, mai lungă în nefropatii) sau nu se instalează niciodată (exemplu - IRA prin necroză corticală bilaterală);

- creșterea diurezei - volumul urinei se dublează de la o zi la alta, până la o poliurie ce poate depăși 5 litri/zi;

- concentrația ureei urinare și densitatea urinară sunt scăzute;
- retenția azotată continuă să crească în primele zile după reluarea diurezei, apoi scade paralel cu creșterea capacității tubilor de a concentra urina;
- diselectrolitemiile sunt majore și impun o supraveghere zilnică prin ionogramă și EKG;
- manifestările hemoragipare au deseori risc vital;
- pierderea ponderală este evidentă și paralelă cu poliuria;
- capacitatea funcțională a rinichiului revine la normal după 3-12 luni.

g. Complicații clinice

● neurologice

- asterixis;
- mioclonii;
- letargie, pierderi ale stării de conștiență;
- convulsii;
- comă.

● cardiovasculare

- insuficiență cardiacă congestivă;
- aritmii;
- hipertensiune arterială;
- pericardite;
- infarct de miocard.

● hematologice

- anemie;
- tendință la hemoragii;
- disfuncții trombocitare;
- leucocitoză.

● gastrointestinale

- greață, vomă, diaree;
- ileus paralytic;
- gastrită acută;
- hemoragii gastrointestinale.

● respiratorii

- edem pulmonar;
- sindrom de detresă respiratorie;
- pneumonie.

- nutriționale
 - hipercatabolism proteic;
 - balanță negativă a azotului;
 - topirea masei musculare.

h. Sindromul biologic

- retenție hidrosalină;
- hiponatremie;
- hiperkaliemie;
- acidoză metabolică;
- hipocalcemie;
- hiperfosfatemie;
- hipermağnezemie;
- hiperuricemie.

(a) Retenția hidrosalină. Hiponatremia. Hiperkaliemia

● Retenția hidrică este secundară incapacității rinichiului de a elimina apa, la care se adaugă hipercatabolismul proteic (bolnavul nu se poate alimenta). Poate fi responsabilă de edem pulmonar, edem cerebral și hiponatremie. Uneori cauza este iatrogenă.

● Hiponatremia se însoțește de astenie, obnubilare, convulsii.

● Hiperkalemia este o complicație uneori letală; la un bolnav cu IRA nivelul kaliemiei este mai important pentru clinician (și pentru bolnav!) decât ureea sanguină!

● Nivelul kaliemiei crește zilnic cu mai puțin de 0,5 mEq/l; creșterile zilnice superioare cifrei de 0,5 mEq/l sunt caracteristice insuficienței renale acute hipercatabolice (sunt descrise cazuri cu creștere zilnică a kaliemiei mai mari de 2 mEq/l). Modificările EKG încep să apară la valori mai mari de 5,5 mEq/l, (unde T ascuțite și scurtarea intervalului QT). La valori ale kaliemiei de 6,5-7,5 mEq/l, complexul QRS se deformează și înglobează unda T, unda P scade în amplitudine, intervalul PR este prelungit și conducerea atrioventriculară este încetinită. Apar tulburări de ritm - tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară - urmate de asistolă. Tulburările neuromusculare sunt paralele cu nivelul kaliemiei: parestezii, hiporeflexie, paralizie flască ascendentă care poate produce insuficiență respiratorie.

● Retenția hidrică dispare după reluarea diurezei.

● Hiperkalemia nu există la bolnavi care au diureza păstrată; acidoza metabolică accentuează hiperkalemia.

● Nivelul retenției hidrosaline nu este totdeauna bine exprimat de ionogramă; decizia terapeutică asupra refacerii volemiei impune determinarea presiunii venoase centrale.

(b) Acidoza metabolică

● Prin activitatea renală normală se elimină zilnic 60-100 mEq H^+ : 10-30 mEq ca aciditate titrabilă și 50-70 mEq ca săruri amoniacale, recuperând 5 000 mEq HCO_3^- .

● Fiecare gram de proteină ingerată produce 1 mEq acid nevolatil.

● Imposibilitatea eliminării substanțelor acide de către rinichiul insuficient determină acidoza metabolică; aceasta poate fi compensată (pH sanguin normal) prin hiperventilație, dar - de regulă - este decompensată (pH sanguin sub 7,35).

● În IRA hipercatabolică acidoza metabolică este severă și impune instituirea de urgență a tratamentului prin mijloace de epurare extrarenală.

● Se pot adăuga alte cauze de acidoză, așa cum se întâmplă în diabetul zaharat decompensat, stările toxicoseptice.

● Respirația Küssmaul apare în acidozele severe. Marele risc al afecțiunilor bronhopulmonare concomitente este dat de agravarea brutală a acidozei prin imposibilitatea compensării pulmonare a acesteia.

● Acidoza metabolică produce depresie miocardică, exacerbează hiperkaliemia, crește catabolismul proteinelor, crește rezistența la insulină. Singurul efect benefic îl reprezintă creșterea fracțiunii ionizate a calciului, ceea ce face ca, în pofida hipocalcemiei, bolnavii cu IRA să nu prezinte tetanie. Crize tetaniforme pot surveni după administrarea de bicarbonat i.v.

(c) Hipocalcemia. Hiperfosfatemia. Hipermağneziemia

● Hipocalcemia și hiperfosfatemia se instalează după a 2-a zi de la debutul anuriei.

- Scăderea RFG produce hiperfosfatemie care este răspunzătoare de hipocalcemie.
- Hipocalcemia din IRA mai are drept cauze creșterea rezistenței osoase la acțiunea PTH și scăderea nivelului seric al 1-25 (OH)₂ vitamina D.
- De regulă hipocalcemia nu scade sub 6,5 mg %. Hipocalcemie severă întâlnim în rabdomioliză, sindromul de liză tumorală, pancreatita acută; în aceste afecțiuni hipocalcemia se produce prin depunerile masive de calciu în țesuturile necrozate.
- IRA cu hipercalcemie este sugestivă pentru neoplazii cu metastaze osoase, tumori osoase, neoplazii cu secreție PTH-like, mielom multiplu.
- Hiperfosfatemia este secundară scăderii RFG; valoarea sa nu depășește 8 mg% decât în sindromul de liză tumorală și în rabdomioliză. Severitatea hiperfosfatemiei - ca și a hiperkaliemiei - este strâns corelată cu nivelul diurezei.
- Hipermagneziemia este regulă, dar de mică intensitate și obișnuit asimptomatică. Antiacidele și laxativele care conțin magneziu vor fi contraindicate la bolnavii anurici. Hipomagneziemia este rară și apare mai ales în IRA cu diureză păstrată, secundară administrării de aminoglicozide, amfotericină, cisplatinium.

(d) Hiperuricemia

- Este mult mai frecvent cauză decât efect al IRA.
- Nu depășește 10 mg%; atunci când depășește această valoare poate avea semnificație de cauză a IRA.

4. SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ (IRC)

a. **Definiție:** Insuficiența renală cronică (IRC) este un sindrom definit prin diminuarea progresivă a filtratului glomerular și creșterea creatininemiei. Uneori diminuarea survine după o afecțiune acută - exemplu necroza corticală bilaterală -, după nefrectomie de necesitate (pionefroza litiazică) sau după nefrectomia accidentală a unui rinichi unic chirurgical sau congenital.

b. **Patogenie** - în patogenia IRC contribuie predominant reducerea numărului NFA (nefroni intacti), dar și alterarea funcțională segmentară a nefronilor restanți (nefroni patologici).

Din punct de vedere didactic este utilă teoria nefronilor intacti; cu ajutorul ei se poate realiza stadializarea IRC.

În cazul unei nefrectomii rămân 50% NFA. Cu excepția polichistozei și a amiloidozei, ecografia ne permite să afirmăm că o afecțiune renală a ajuns în stadiul de IRC: talia rinichilor redusă este un semn major de IRC. PBR este inutilă (fibroza renală este difuză) și chiar periculoasă.

● Prima reacție compensatorie este **hipertrofia anatomică și funcțională** a celor 50% nefroni restanți.

Studiile lui Addis (1924) și Oliver (1941) au evidențiat creșteri ale nefronilor (tubul proximal își poate crește dimensiunile de 20 ori) realizate prin hipertrofie și hiperplazie celulară ca răspuns la suprasolicitarea funcțională. Masa - nu numărul! - nefronilor restanți crește progresiv până la 150% din valoarea inițială normală. Pe lângă acești factori anatomici, în mecanismele adaptative mai intervin și alți factori fizici:

● **creșterea filtrării glomerulare/nefroni restanți** - se produce astfel o perfuzare mai intensă a unităților restante hipertrofiate.

● **insensibilitatea nefronului distal la aldosteron.**

● **creșterea factorului atrial natriuretic.**

● **reabsorbția fosfaților (dar și hidrosalină) prin intervenția PTH.**

Intervenția acestor factori, tradusă global ca hipertrofie funcțională, se însoțește de **creșterea presiunii arteriale și poliurie** ca mecanisme compensatorii.

c. Clasificare

Mecanismele semnificative de adaptare sunt și cele care clasifică IRC înainte de decompensare.

Paralelismul între gradul IRC și numărul de hematii este o regulă. Astfel, la NFA mai mare sau egal cu 50% vorbim despre **suficiență funcțională renală**: nu există retenție azotată nici la efort, numărul de hematii este normal.

Practicând nefrectomie parțială (pe rinichiul restant) până la NFA mai mare sau egal cu 33%, rinichiul reușește să asigure homeostazia folosind ca mecanism compensator poliuria. Sodiul și apa, în mod obișnuit reabsorbabile tubular, trec în urina finală. Numărul de hematii este de 3.500.000-4.000.000, creatininemia nu depășește 2 mg%. Este **IRC compensată prin poliurie**.

Următorul stadiu este cel al **insuficienței renale cronice compensate prin retenție azotată fixă**; datorită NFA de peste 25%, (dar sub 33%) filtratul glomerular continuă să scadă și această scădere este compensată prin creșterea concentrației plasmatice a unor substanțe eliminate în mod obișnuit prin filtrare (uree, creatinină) ceea ce crește sarcina filtrată pe nefronii restanți. Creatininemia este de 2-4 mg%, iar numărul de hematii este de 3- 3,5 mil.

Continuarea procesului patologic sau efectuarea nefrectomiei parțiale până la un număr de NFA de 10-25% duce la o creatininemie de 4-8 mg%; numărul de hematii este de 2,5-3 mil.; acesta este stadiul de **insuficiență renală cronică decompensată**.

La un număr de NFA sub 10% creatininemia depășește 8 mg%, iar numărul de hematii este de 2-2,5 mil.; este vorba de **insuficiență renală cronică terminală**.

● Această clasificare este deosebit de utilă pentru practician deoarece, pe lângă simplitatea ei:

- nu impune efectuarea clearance-ului de creatinină (pe care mulți autori îl consideră inutil câtă vreme diureza este peste 1000ml);
- se conduce terapia după nivelul creatininemiei;
- permite un diagnostic diferențial relativ facil între IRA, IRC sau acutizări funcționale ale unei IRC prin paralelismul dintre creatininemie și anemie;
- arată importanța mărimii FG (sugerată de nivelul creatininemiei, dar tradusă clinic prin valoarea diurezei).

Acutizările IRC se manifestă cel mai adesea prin oligurie, iar hiperkalemia, ca semn major și imediat de gravitate, este direct corelată cu nivelul diurezei.

● Excepțiile de la „regulile” acestei clasificări sunt:

- după nefrectomie (nr. NFA = 50%) există o perioadă de circa 3 luni în care pot apărea creșteri tranzitorii ale retenției azotate la efort fizic sau exces de proteine.
- polichistoza renală evoluează discordant, nerespectând regula paralelismului între nivelul creatininemiei și gradul anemiei (creatininemie 8 mg%, numărul de hematii 3 mil.); în nefropatia endemică balcanică excepția este în sens invers (creatininemie 6 mg% cu 2 mil. de hematii). Alte exemple le vom menționa la capitolul despre anemia renală.

Bolnavii cu IRC terminală, menținuți în viață prin mijloace de epurare extrarenală, au valori variabile ale creatininemiei (înainte și după dializă, în funcție de tipul de epurare extrarenală) și ale anemiei (sub tratament sau fără tratament cu eritropoietină). Acest stadiu a fost numit de Legrain „**uremie depășită**”

Stadiul	NFA	Creatininemie	Nr. hematii
Suficiență funcțională renală	> 50%	1,2 mg%	4 mil.
IRC compensată prin poliurie	50-33%	1,2-2 mg%	3,5-4 mil.
IRC compensată prin retenție azotată fixă	33-25%	2-4 mg%	3-3,5 mil.
IRC decompensată	25-10%	4-8 mg%	2,5-3 mil.
IRC terminală	< 10%	> 8 mg%	2-2,5 mil.
Uremie depășită	0%	> 8 mg%	2 mil.

d. Modalități de prezentare a pacienților cu IRC

Datorită afectării pluriviscerale pe care o produce, sindromul de IRC are în componența sa o multitudine de alte minisindroame care pot ocupa primul loc în tabloul clinic în funcție de particularitățile fiecărui bolnav.

Cauzele pentru care un bolnav cu IRC se poate prezenta la o primă consultație sunt extrem de diverse:

- hipertensiune arterială la un individ relativ tânăr; HTA are valori mari și este destul de rezistentă la tratament. Un bolnav cu IRC și HTA se poate prezenta la medic fără a se ști purtătorul unei nefropatii, eventual pentru o complicație a HTA: epistaxis, fenomene de insuficiență ventriculară stângă, encefalopatie hipertensivă, tulburări de vedere etc. Antecedentele pot sugera mai curând o glomerulopatie decât o pielonefrită cronică drept afecțiune cauzală, dar frecvent bolnavii nu își amintesc a fi avut un sindrom nefritic acut. Pe lângă valorile mari ale TA, de regulă nu se întâlnesc alte elemente clinice sugestive pentru IRC, poate doar cu excepția palorii.

- Un bolnav cu o nefropatie ignorată se poate prezenta la medic cu un sindrom de intoxicație uremică care a devenit simptomatic pe fondul unei afecțiuni intercurrente - exemplu: pneumonie bacteriană sau virală - care produce o „probă de efort” la care rinichiul devine brusc insuficient. Bolnavul are halenă uremică, tulburări digestive, edeme și/sau HTA, oligurie. Diagnosticul diferențial cu o glomerulonefrită rapid progresivă este dificil.

- Rareori primul simptom este cel al unei intoxicații uremice importante și care s-a instalat progresiv. Astfel sunt descrise cazuri de bolnavi care au avut ca prim simptom pruritul, halena uremică, colorația pseudoaddisoniană a tegumentelor, greața persistentă etc.

- Adesea anturajul bolnavului este cel care îl impune să se prezente la medic pentru unul din simptomele sau semnele sindromului uremic.

- Sindromul asteniform cu patogenie complexă care însoțește IRC este frecvent cauza pentru care bolnavului i se recomandă un set minim de investigații care sugerează existența unui IRC.

e. Sindromul de intoxicație uremică

(1) Simptome subiective

- astenie, fatigabilitate;
- dispnee;
- prurit tegumentar;
- dureri precordiale;
- inapetență, greață, vărsături, sughiț;
- poliurie, nicturie;
- crampe musculare.

(2) Semne obiective

- pierdere ponderală;
- paloare cu tentă teroasă, echimoze, limbă „prăjită”;
- respirație acidotică;
- HTA, galop, semne de IVS, frecătură pericardică;
- halenă uremică, parotidită;
- mioclonii, tulburări de sensibilitate periferică.

(3) Modificări bioumorale

- Creșterea valorilor retenției azotate este condiția sine qua non a diagnosticului de IRC. Creatininemia reprezintă indicatorul degradării stării funcționale renale. Se poate diagnostica IRC în absența oricărui semn sau simptom, doar în prezența valorilor permanent crescute ale creatininemiei.

- De regulă uremia crește paralel cu nivelul creatininemiei, dar în stadiul inițial al IRC există situații în care, printr-un regim alimentar hipoproteic-hipersodat, valorile uremiei să fie aproape normale, dar cu o creatininemie constant patologică.

- Anemia, hipocalcemia, hiperuricemia, acidoza metabolică însoțesc creșterea creatininemiei, dar nu sunt obligatorii pentru diagnosticul de IRC.

f. Evoluția afecțiunilor acute spre IRC

În cazul unor afecțiuni renale acute evoluția se poate face spre IRC în intervale diferite:

- O glomerulonefrită acută poate evolua de la început ca o IRA care nu-și reia diureza (forma „furtunoasă” rapid progresivă a GNDAC). În această situație evoluția este sugerată de

oliguria persistentă, de valorile TA și mai ales de PBR. Evoluția spre cronicizare a unei GNDac obișnuite este luată în discuție la 2 ani de la sindromul nefritic acut. Semnele paraclinice și clinice de IRC pot lipsi total, pot fi evidențiate doar la efort, altele pot exista și accentua încă de la debutul evoluției glomerulopatiei care, teoretic, nu este cronică decât după 2 ani de la sindromul nefritic acut, dar bolnavul se află deja în IRC (!?). Putem deci vorbi despre IRC și la un bolnav cu GNRP chiar după 3 săptămâni de la debut.

- O necroză tubulară acută poate fi suspectată de evoluția spre IRC în cazul în care nu-și reia diureza după 3 săptămâni de la debut și valorile retenției azotate rămân crescute. Uneori diureza este > 2000 ml, dar bolnavul are IRC. În cazul unei IRA prin necroză corticală bilaterală putem vorbi ab initio despre o IRC debutată anuric.

- O pielonefrită acută evoluează spre IRC doar în următoarele situații: survine pe rinichiul indemn (celălalt fiind atrofic); are o cale de propagare descendentă (exemplu - în septicemie cu stafilococ); este, de fapt, o acutizare a unei pielonefrite cronice ignorate; se adaugă unei uropatii obstructive (litiază, fibroză radică a ureterelor, neoplasme ale tractului urinar inferior).

VI. IMAGISTICA APARATULUI RENAL

Vladimir Ene, Gheorghița Aron, Mihaela Iacob

În explorarea imagistică renală, locul central îl ocupă astăzi tehnicile moderne de ultrasonografie, CT, RMI. Cu toate acestea, explorarea radiologică, simplă sau după introducerea intravenoasă sau cu ajutorul cateterismului a unei substanțe de contrast, rămâne o metodă cu mare aplicabilitate în numeroase situații clinice.

A. RADIOGRAFIA RENALĂ SIMPLĂ

Este investigația cu care se începe studiul radiologic al aparatului renal. Atunci când este de calitate poate oferi indicații asupra:

- configurației exterioare, poziției, dimensiunilor rinichilor;
- existenței opacităților spontan vizibile pe filmul radiologic: calculi, calcificări tuberculoase sau tumorale, osteoame, fragmente osoase ale chisturilor dermoide, corpi străini, anomalii osoase.

Incidențele de profil, secțiunile pe tomografie standard pentru precizarea apartenenței unei calcificări sunt examene care aparțin istoriei medicinei, ca și radiografierea rinichilor în inspir și expir pentru aprecierea mobilității rinichilor. O radiografie renală simplă bine realizată trebuie să cuprindă atât coasta XI cât și simfiza pubiană; umbrele mușchilor psoas și ale apofizelor transverse trebuie să fie vizibile.

Normal rinichii apar simetrici, cu contur regulat, egali ca dimensiuni, cu rinichiul drept ușor inferior ca poziție celui stâng.

Este o investigație utilă pentru evidențierea și urmărirea migrării unui calcul ureteral; toate celelate elemente diagnostice din sfera reno-urinară pe care le oferă această investigație sunt inferioare examenului ecografic.

Contraindicații pentru examen radiologic: sarcina.

B. UROGRAFIA

1. Definiție - reprezintă examinarea cu ajutorul unei substanțe de contrast a căilor urinare intra și extrarenale.

2. Indicațiile clinice principale sunt:

- hematuria;
- durerea lombară inexplicabilă;
- colica renală;
- infecția urinară recidivantă;
- suspectarea unor anomalii, tumori renale.

3. Datele pe care le oferă UIV sunt referitoare la:

- anomalii morfologice ale cavităților și căilor urinare;
- descoperirea imaginilor de tonalitate anormală (imagini de semiton, lacune - reprezentând calculi transparenți la razele X, cheaguri sanguine, muguri tumorali);
- nefroptoze;
- existența, la prostatici, a diverticulilor vezicali, a reziduului vezical după micțiune;
- valoarea funcțională renală: tulburări de secreție, excreție.

Condiția pentru a obține aceste informații este ca rinichiul să elimine satisfăcător substanța de contrast.

4. Tehnica de efectuare

O urografie de calitate se execută după o prealabilă pregătire a bolnavului: doze suficiente de laxativ în cele două seri precedând examenul sau clisme evacuatorii seara și în dimineața examinării; regim lipsit de alimente care pot fermenta. Ingestia de lichide este recomandată vârsnicilor și bolnavilor deshidratați; regimul bogat în lichide este, formal, contraindicat deoarece diluează substanța de contrast.

Tehnica:

Secvența urografică 0 - se efectuează radiografie renală simplă.

Substanța de contrast se va injecta în bolus (perfuzarea sa este illogică deoarece semnifică diluarea ei; menținerea unei căi de abord venos timp de 1-2 minute de la injectare este suficientă pentru prevenirea eventualelor reacții secundare); se injectează 60-80 ml substanță de contrast concentrație 60-75%.

Secvența urografică 1 - la 5 minute după ce s-a injectat substanța de contrast.

Se urmărește delimitarea exactă a conturilor renale și apariția substanței de contrast în căile urinare intrarenale; informațiile sunt de ordin funcțional:

● Un clișeu efectuat **imediat** după injectarea substanței trebuie să arate creșterea densității umbrelor renale datorită distribuirii substanței de contrast la nivelul parenchimului;

Secvența urografică 2 - după 10 minute - pe radiografia efectuată vor apare vizibile calicele, bazinetul și originea ureterelor, simetrice, de contur regulat, cu aceeași densitate; vezica urinară este opacifiată, ureterele nu sunt însă vizibile pe întreg traseul, datorită mișcărilor peristaltice fiziologice.

Secvența urografică 3 - după 30 minute - se efectuează un clișeu în cazul observării pe filmul la 10 minute a unor întârzieri de secreție.

● Orice dubiu legat de gradul de umplere a cupelor și tijelor caliceale sau de modificarea morfologiei pielocaliceale impune aplicarea unei **compresii abdominale** înaintea efectuării următorului timp urografic. Acest artificiu de tehnică este contraindicat în cazul existenței semnelor de obstrucție a căilor urinare, a unei intervenții chirurgicale urologice recente sau în prezența semnelor clinice și/sau ecografice de anevrism al aortei abdominale. Compresia este inefficientă la persoanele obeze. Prin aplicarea compresiei se crește presiunea intraabdominală și, implicit, este comprimată porțiunea caudală a ambelor uretere, cu apariția consecutivă a unui mic grad de stază retrogradă. Compresia se menține 4-5 minute, după care se efectuează o secvență urografică. Staza retrogradă permite o vizualizare mai bună a sistemului pielocaliceal și a bazinetului. Pot fi eliminate cu ușurință imaginile patologice generate de momentele funcționale (peristaltism, grade mici de hipertonie etc). După suprimarea compresiei se execută cât mai rapid o nouă secvență urografică (la 15-17 minute) pentru a se surprinde momentul umplerii ureterale pe o suprafață cât mai mare.

Secvența urografică 4 - o ultimă secvență se efectuează la 25-30 minute de la injectarea substanței de contrast pentru a se vizualiza vezica urinară, acesta fiind momentul cel mai propice pentru aprecierea modificărilor patologice ale acesteia. După această ultimă vizualizare, bolnavul este rugat să urineze, după care se face o radiografiere ținută a vezicii pentru aprecierea eventualului reziduu vezical.

● Conduita modernă în conducerea examenului urografic a devenit mult mai laxă, stabilirea momentului executării secvenței urografice următoare și a tehnicii ce va fi utilizată făcându-se în funcție de aspectul imaginii precedente.

● Pentru elucidarea unor situații patologice deosebite se pot utiliza diferite „artificii” de tehnică, cum ar fi:

- urotomografie clasică;
- incidente de profil sau oblice;
- incidente în decubit ventral;
- incidente în ortostatism;
- cistografie micțională.

● Ca **tipuri particulare** de urografie au mai rămas în uz doar urotomografia, urografia cu supraîncărcare, urografia minutată.

Urotomografia informează asupra formei, poziției, dimensiunilor și conturilor renale. Se execută mai multe radiografii ale planurilor anatomice situate între 6-9 cm. Astăzi are ca unică indicație litiaza coraliformă, unde oferă date asupra ramificațiilor calculilor, ceea ce este util pentru decizia tipului și căii de abord chirurgicale.

Urografia cu supraîncărcare se utilizează în diagnosticul ureterohidronefrozelor mari și constă în administrarea a 1000-1500 ml lichide per os, după care se injectează 1 ml/kg corp substanță de contrast, cu efectuare ulterioară de secvențe urografice din 5 în 5 minute, urmărindu-se apariția substanței de contrast în căile dilatate. Uneori imaginea căilor urinare nu apare decât după 1-2 ore de la injectare.

Urografia minutată se utilizează în diagnosticul hipertensiunilor renovasculare și ischemiilor renale. Tehnica implică injectarea foarte rapidă a substanței de contrast (2 ml/sec) și efectuarea secvențelor urografice foarte rapid și la intervale scurte de timp după terminarea injectării (30 secunde, 1 min, 2 min, 3 min, 5 min). Se urmărește apariția urogramei (faza parenchimatoasă a invaziei substanței de contrast) și momentul exact al apariției excreției în căile urinare intrarenale pentru aprecierea eventualului decalaj în timp între cei doi rinichi.

● O urografie bine executată rămâne singura metodă imagistică care poate vizualiza simultan toate segmentele aparatului urinar. Aprecierea de finețe a morfologiei pielocaliceale reprezintă încă și azi, în contextul celorlalte metode imagistice moderne, apanajul urografiei.

5. Semiologia urografică a modificărilor renale în nefropatii

Prin urografie se dorește evidențierea următoarelor aspecte:

- calcificări renale sau calculi;
- anomalii de dimensiuni sau formă ale rinichiului; mărirea globală de volum sau diminuarea localizată a grosimii parenchimului; asimetria;
- anomalii ale sistemului colector, mai ales cele localizate la nivelul papilelor și cupelor caliceale;
- desincronizarea apariției nefrogramei și modificări ale intensității acesteia.

În practică, diagnosticul pozitiv și diferențial este greu de realizat în fazele incipiente lezionale; chiar și în fazele tardive modificările urografice sunt uneori greu de interpretat.

Elementele semiologice urografice importante pentru diagnostic sunt:

- anomaliile papilare și caliceale;
- modificări ale dimensiunilor parenchimului;
- diferența de dimensiune între cei doi rinichi.

Dimensiunea rinichilor nu prezintă importanță pentru precizarea diagnosticului de certitudine, dar prezența rinichilor de dimensiuni mici pledează pentru stadiul terminal al afecțiunilor renale.

Diferența de mărime între cei doi rinichi este considerată patologică dacă depășește 2,5-3 cm.

a. Anomalii de număr

(1) **agenzia renală unilaterală** (rinichiul unic congenital) - rară, asociată cu alte malformații congenitale; rinichiul apare mărit de volum, cu hipertrofie compensatorie; trebuie diferențiat de rinichiul unic chirurgical sau de prezența unui rinichi nefuncțional.

(2) **rinichiul supranumerar** - de asemenea rar, este mic, rudimentar, posedând pelvis, ureter și sursă de irigație proprii; când distanța dintre marele calice superior și polul superior al

rinichiului este neobișnuit de mare, este foarte probabilă existența unui rinichi supranumerar nefuncțional; când umbra unui calcul se proiectează alături de un ureter injectat cu substanță de contrast, trebuie avută în vedere existența unui al doilea ureter litiazic (se va tranșa diagnosticul prin ultrasonografie).

b. Anomalii de formă și volum

(1) **rinichiul hipoplazic congenital** - replică în miniatură a unui rinichi normal, are funcționare bună și raport corect între ponderea parenchimului și cea a sistemului colector.

(2) **rinichiul atrofic congenital** - nu oferă nici o imagine la urografie sau prezintă pe film aspectul unor pete pielocaliceale informe; pe ureteropielografie apare imaginea unui arbore pielic „în tubercul” (calice rotunjite, orientate anormal) sau calice plate cu bazinet triunghiular; rinichiul contralateral este hipertrofiat compensator.

(3) **hipertrofia compensatorie** - apare atunci când unul din rinichi este obligat să preia și funcția celuilalt, absent sau compromis; capacitatea de a se dezvolta compensator este mare în copilărie, diminuând cu înaintarea în vârstă.

c. Anomalii de poziție

(1) **malrotația unui rinichi** - oferă o imagine alterată a arborelui pielocaliceal, deși, din punct de vedere funcțional, respectivul organ se comportă absolut normal.

(2) **rinichiul ectopic** - poate fi situat: pelvin, lombar, sacrat, încrucișat (sub rinichiul contralateral) sau chiar intratoracic (superior diafragmului). **Diagnosticul diferențial** cu rinichiul ptozat - important pentru intervențiile urologice - se face prin urografie, mai exact cu ajutorul ureteropielografiei retrograde cu compresia abdomenului prin balon pneumatic plasat sub rinichiul suspect (împinge rinichiul ptozat înapoi în loja sa).

(3) **rinichiul „în potcoavă”** - relativ frecvent, rezultă din fuziunea celor doi rinichi, cel mai adesea la nivelul polului inferior (axele polare desenează un „V”); pe filmul urografic arborii pielici sunt situați foarte aproape de umbra rahisului, calicele inferioare se îndreaptă spre linia mediană - umbrele lor apar situate între imaginile vertebrelor lombare și ale ureterelor; se pot constata dilatații ale cavitaților; ureterele emerg anterior, nu median. Înainte de intervenția chirurgicală de corectare este indicată arteriografia renală.

(4) **fuziunea completă renală** - anomalie rară, în care este prezentă o singură masă de țesut renal dezorganizat.

d. Anomalii ale pelvisului și ureterelor

(1) **duplicația** - malformație comună, ce poate varia de la un simplu pelvis bifid până la pelvis și uretere duble; duplicația completă este **complicată** adeseori cu obstrucție la nivelul ureterului ce drenează polul superior renal, cauzând uneori hidronefroză în calicele superioare; complicația frecventă la nivelul ureterului ce drenează polul inferior renal este **fenomenul de reflux vezico-ureteral**, favorizând infecția trenantă de tract urinar;

(2) **ureterocelul** - este dilatația chistică a ureterului distal în apropierea inserției sale vezicale; se însoțește de **stenoza orificiului ureteral**, cu prolabarea ureterului distal la nivelul vezicii și dilatația ureterului proximal; **aspectul urografic** este de cavitate intens opacifiată, înconjurată de un halou radiotransparent subțire - peretele ureterului prolabat (semnul „capului de cobră”). **Ureterocele ectopice**, mai frecvente la copii, pot fi depistate pe urografie ca mase radiotransparente ce amprentează vezica urinară; sunt frecvent asociate duplicației ureterale și asociază hidronefroză;

(3) **valve ureterale posterioare** - întâlnite mai frecvent la sexul masculin, sunt membrane subțiri, transversale, cauzând obstrucționarea evacuării vezicale, cu hidronefroză secundară.

e. Afecțiuni inflamatorii

(1) Glomerulonefritele

Aspectul urografic depinde de durata și severitatea procesului inflamator.

- **glomerulonefrita acută** oferă pe radiografia renală simplă și urografie imaginea unui rinichi de dimensiuni crescute, contururi netede și calice de aspect normal;

- **glomerulonefrita cronică** are ca semn particular **scăderea simetrică a dimensiunilor renale**, cu contururi netede și calice care se mențin de aspect normal (diagnostic diferențial cu pielonefrita, în care conturul renal este neregulat, calicele deformate, rinichi asimetrici).

(2) Pielonefritele

(a) **Pielonefrita acută** poate oferi aspectul unui rinichi mărit de volum, ecografic și radiografic; urografia arată diminuarea intensității concentrării substanței de contrast, cu întârzierea opacifierii caliceale; caracteristică este apariția striatiilor lineare la nivelul pelvisului renal, reprezentând edemul mucoasei;

Aspect urografic patognomonic: calice deformate „în măciucă”, însoțite de apariția cicatricelor retractile parenchimotoase; cicatricile fibroase determină depresiuni ale corticalei în dreptul calicelor dilatate, cu aparenta întindere a calicelor până la limita capsulei renale (imagini mai pronunțate la nivelul polilor renali). Se impune **diagnostic diferențial** cu aspectul întâlnit în infarctul renal și cel al unui rinichi lobulat fiziologic (în aceste cazuri depresia corticalei nu corespunde conturului unui calice, fiind situată între două calice alăturate).

Pielonefrita acută se poate însoți de o complicație frecventă, **abcesul renal - semnele urografice** sunt: ștergerea marginii laterale a mușchiului psoas de aceeași parte, mărirea de volum difuză sau localizată a rinichiului cu apariția unei bosenuri pe conturul extern și amprentarea sistemului pielocaliceal din regiunea afectată.

(b) **pielonefrita cronică** - modificările urografice sunt reprezentate de prezența unor rinichi mici, asimetrici, cu indice parenchimos scăzut, cu incizuri la nivelul capsulei și cicatrici parenchimotoase. Calicele pot avea un aspect „balonat” dacă motivele infecției urinare cronice sunt reprezentate de obstrucție.

(c) **pielonefrita emfizematoasă** este o formă gravă de inflamație acută parenchimotoasă și perirenală. Rară, apărând doar la bolnavi cu diabet zaharat, este provocată de bacterii anaerobe și poate evolua cu necroză renală acută. Boala reprezintă o urgență chirurgicală. Semnul **patognomonic** pe radiografia renală simplă este imaginea gazoasă radiotransparentă în interiorul și în jurul umbrelor renale. Pe secvențele urografice se evidențiază o nefrogramă întârziată sau absentă și absența sau opacifierea întârziată a sistemului pielocaliceal. Atunci când opacifierea permite vizualizarea sistemului pielocaliceal, acesta poate fi amprentat sau deformat, modificările sugerând un proces înlocuitor de spațiu intraparenchimos.

(d) **pielonefrita xantogranulomatoasă** este caracterizată de înlocuirea parenchimului renal funcțional prin acumulări cu caracter pseudotumoral de histiocite legate de particule lipoide.

Pe **radiografia renovezicală** simplă poate fi identificat un calcul coraliform cu care afecțiunea se asociază frecvent. Urografic se evidențiază o nefrogramă întârziată sau absentă, cu apariția tardivă a imaginii unui arbore pielocaliceal deformat, sugerând proces înlocuitor de spațiu intraparenchimos.

(3) Necroza papilară

Poate fi suspectată la pacienți cu diabet zaharat, pielonefrite, obstrucții sau infecții severe de tract urinar, drepanocitoză, abuz de fenacetină.

Urografia oferă o imagine caracteristică: un inel de substanță de contrast înconjurând un defect de umplere (lacună) de formă triunghiulară, reprezentând fragmentul medular dislocat; acesta poate rămâne fix, suferind calcificare, sau se mobilizează de-a lungul ureterului, simulând la investigațiile ulterioare un calcul migrator.

(4) Cistite

Modificările inflamatorii ale peretelui vezical devin vizibile pe filmul urografic numai după cronicizarea procesului:

- vezica urinară își micșorează dimensiunile, luând un contur neregulat;
- **aglomerările fungice** din cistitele micotice apar urografic sub forma unor lacune în masa de substanță de contrast;
- **cistitele hemoragice** pot prezenta și ele lacune de umplere, determinate de cheaguri sanguine formate la nivelul vezicii urinare;
- **cistita emfizematoasă** a diabeticilor, produsă de bacterii anaerobe, oferă o imagine caracteristică: un inel radiotransparent ce mărginește în totalitate sau parțial conturul peretelui și prezența de gaz în interiorul vezicii.

(5) Tuberculoza renală

Explorarea radiologică (urografie, ureteropielografie retrogradă, arteriografie renală) aduce informații asupra:

- valorii funcționale a rinichiului;
- morfologiei tractului urinar.

Ea are o înaltă valoare diagnostică, chiar și atunci când bacilul Koch nu a fost descoperit în analizele de urină.

Formele anatomopatologice vizibile pe film sunt:

- formele caliceale și pielice;
- formele hidrocaliceale și hidronefrotice;
- formele ulcerocazeoase (prezența cavernelor);
- rinichiul mastic.

(a) Semnul radiologic principal al tuberculozei renale este strictura. Ea corespunde, anatomic, unei stenoze organice puse pe seama procesului de scleroză sau sclerolipomatoză și este însoțită de dilatări ale segmentelor supraiacente. Strictura poate interesa un singur calice, un grup de calice sau totalitatea acestora, numai bazinetul sau bazinetul împreună cu unul sau mai multe calice, numai ureterul sau ureterul plus bazinetul și calicele. În cazul stricturii unui calice mic filmul arată o deformare a micii cavități „în măciucă” sau „în lalea”, pentru ca apoi cavitatea să se rotunzească (hidrocalice); în evoluție, marginile acestui hidrocalice se erodează, tonalitatea devine neomogenă - se transformă în cavernă; curând, cavernula se exclude radiologic, rămânând numai imaginea unui spicul (imagini opace punctiforme formate de substanța mastic), cu mare valoare diagnostică;

- când îngustarea interesează un calice mare, calicele mici aferente se dilată, orientându-se asemănător petalelor de floare - calice „în margaretă”;

- stenoza bazinetală determină dilatarea tuturor cavităților renale, cu suprainfecția lor; ureterul subiacent se dilată. Se constituie triada clasică de diagnostic radiologic al TBC: calice dilatate, bazinet îngustat, ureter dilatat;

- stenoza ureterului are o valoare prognostică nefavorabilă, ducând la dilatarea cavităților renale, cu distrugerea rapidă a rinichiului afectat.

(b) Eroziunile marginale sunt dantelări fine pe marginea calicelor; sunt uneori, unicul semn de tuberculoză renală.

(c) Imaginile de tonalitate pot apărea nu numai pe urografie, ci și pe radiografia renală simplă. Ele sunt opacități:

- cu aspect noros, care fac umbra renală să apară mărită sau micșorată, descriind „rinichiul mastic”;

- dispuse în dungi, realizând imaginea de „rinichi tigrat”.

Aceste imagini corespund cavernelor umplute cu puroi sau leziunilor parenchimatoase calcificate.

(d) Semnele de compresiune

O cavernă TBC, invizibilă pe radiografia renală simplă (pentru că nu conține substanță mastic), invizibilă și pe pielografie sau urografie (pentru că lichidul nu a găsit soluții de continuitate care să facă să comunice caverna cu căile excretoare) se poate manifesta printr-o amprentă pe calicele vecine opacificate; un chist cu lichid clar sau un epitelium pot da același aspect (impun diagnostic diferențial).

(e) Imagini de dilatare - calice „în amforă” sau „petală de floare” - fără stenoză subiacentă.

(f) Pionefroza

Clasic se reprezintă prin apariția pe pielografie a unor punți fără formă, cu margini erodate, de tonalitate neomogenă și a unor segmente caliceale stenozate, cu margini neregulate. Uneori, prin disfuncție importantă, din totalitatea arborelui pelic mai rămân doar câteva canale prost injectate, scurte, cu aspect de traiecte fistuloase. Pionefroza nu oferă nici o imagine urografică.

(g) Diagnosticul diferențial radiologic:

- **traumatismele renoureterale** pot determina apariția unor imagini de stenoză; nu se însoțesc de piurie;
- **tumorile** modifică morfologia calicelor; se însoțesc însă de imagini de amprente, tracțiuni, semitonuri, lacune; eroziunile tumorale au un desen mai puțin delicat decât cele TBC;
- **litiaza renală radiotransparentă** - dă imagini de calice dilatate; ecografia și uretero-pielografia retrogradă tranșează diagnosticul;
- **stenozele congenitale** pot produce și ele hidrocalice - diagnosticul este greu de stabilit;
- **pielonefrita cronică nespecifică** poate oferi aceleași imagini radiologice cu ale tuberculozei renale.

(6) Litiaza renală

80% din calculii renali conțin îndeajuns de mult calciu pentru a fi **radioopaci**, vizibili pe radiografia renală simplă. Filmele de profil permit o mai bună diagnosticare, imaginea radioopacă trebuind să se suprapună pe umbra coloanei lombare. **Calculii radiotransparenți** vor fi identificați prin urografie, ca defecte de umplere cu substanță de contrast.

Urografia va fi efectuată în toate situațiile în care se bănuiește sau este diagnosticată cert litiaza renală, pentru aprecierea sediului calculului și a răsunsetului funcțional al acestuia asupra parenchimului renal. În cazul unui calcul obstructiv ureteral urografia poate arăta nivelul la care are loc obstrucția și amploarea dilatației pielocaliceale supraiacente. Dacă obstrucția este acută, presiunea intrapielică mult crescută poate face să diminueze până la sistare procesul de filtrare glomerulară, rezultând o nefrogramă întârziată (dar prelungită) și o lipsă de opacifiere caliceală de partea afectată.

În urma urografiei va fi stabilită conduita terapeutică: un calcul mic al bazinetului, dar puternic obstructant, impune sancțiune chirurgicală de urgență; un calcul pielic mare, fără fenomene obstructive, poate permite temporizarea intervenției.

Caracteristicile radiologice ale calculilor permit aprecierea compoziției lor chimice:

- **calculii de acid uric sau xantină** sunt total radiotransparenți;
- **calculii amoniacomagnezieni sau de cistină** pot apărea pe filmul radiologic simplu ca imagini puțin radioopace;
- **calculii de fosfați și carbonați de calciu** apar ca opacități nete, uneori stratificate;
- **calculii de oxalați** dau imagini opace omogene, cu margini zimțate.
- **Calculii coraliformi** umplu complet pelvisul, blocând fluxul renal; frecvent sunt formați din fosfați și carbonați de calciu.
- **Calculii ureterali** pot fi rezultați prin **migrare de la nivel renal** - mici, neregulați, puțin opaci - sau **formați in situ** - ovalari, cu axul mare paralel cu axul ureterului. Ei trebuiesc diferențiați de fleboliți - sferici, situați lateral în pelvis, sub linia ce unește spinele ischiatice.
- **Calculii vezicali** apar frecvent la vârstnici cu uropatie obstructivă prin adenom de prostată cu stază și infecție vezicală, dar și în cazul **stricturilor ureterale, vezicii neurologice, diverticulozei vezicale**. Pot fi, de asemenea, migrați din tractul urinar superior. Au formă ovalară sau rotundă, putând fi mici, numeroși sau sub forma unui singur calcul mare ce ocupă spațiul vezical.

UROTOMOGRafia informează asupra formei, poziției, dimensiunilor și conturilor renale. Se execută mai multe radiografii ale planurilor anatomice situate între 6-9 cm. Astăzi are ca unică indicație litiaza coraliformă, unde oferă date asupra ramificațiilor calculilor, ceea ce este util pentru decizia tipului și căii de abord chirurgicale.

EXPLORAREA RADIOINSTRUMENTALĂ a căilor urinare se execută după injectarea sau insuflarea pe cale instrumentală a cavităților pielocaliceale și a ureterului; pregătirea bolnavului este asemănătoare cu cea făcută pentru UIV, iar introducerea substanței de contrast se execută în sala de cistoscopie sau pe masa de radiologie.

PIELOGRAFIA ASCENDENTĂ se realizează prin cateterizarea ureterului cu o sondă împinsă până la joncțiunea pieloureterală, prin care se injectează lent substanța de contrast care opacifiază bazinetul și calicele.

URETERO-PIELOGRAFIA RETROGRADĂ constă în introducerea unei sonde de umplere retrogradă (care închide meatul) până la nivelul orificiului ureterovezical, sondă prin care se introduce substanța de contrast, arborele uretero-pielocaliceal injectându-se de jos în sus. Aceste două metode sunt utilizate pentru diagnosticul modificărilor anatomice ale aparatului urinar (anomalii congenitale, hidronefroză, tumori renale, stricturi uretrale, rinichi mut urografic).

CISTOGRAFIA este o metodă de investigație radio-instrumentală care constă în introducerea pe sondă a 100-200 cm³ de substanță de contrast 10-20% și executarea câtorva radiografii în timpul și la sfârșitul injectării; datele oferite sunt net inferioare cistoscopiei. Explorarea radiologică a uretrei se realizează prin tehnica uretrografiei ascendente sau descendente, metode utilizate îndeosebi pentru diagnosticarea tumorilor uretrale.

ARTERIOGRAFIA RENALĂ ȘI ANGIOGRAFIA RENALĂ se realizează printr-un cateter introdus în artera femurală cu substanțe de contrast care opacifiază concomitent arterele hepatică, splenică, mezenterică, renale și chiar iliace; arteriografia renală selectivă se realizează prin injectarea substanței de contrast direct în artera renală.

Opacifierea vascularizației renale este realizată și urmărită în cei trei timpi succesivi ai arteriografiei (arterial, nefrografic și venos).

Timpul arterial durează 1-4 secunde și vizualizează arterele renale și eventualele lor modificări de poziție și calibru.

Timpul nefrografic realizează opacifierea parenchimului renal; durează până la 10 secunde.

Timpul venos apare după 10 secunde și durează aproximativ 50 secunde, evidențiind ramurile venoase mari și venele renale.

Descoperirea aspectelor patologice ale vascularizației renale, prin arteriografie, oferă semne importante pentru afirmarea caracterului malign al unei tumori renale (vascularizație bogată în contrast cu vascularizația redusă sau absentă din formațiunile chistice sau zonele de infarctizare renale) și pentru descoperirea anomaliilor vasculare (stenoze, anevrisme, șunturi) care produc hipertensiune renovasculară.

FLEBOGRAFIA CAVEI INFERIOARE ȘI A VENELOR RENALE evidențiază posibile anomalii venoase (tromboza venelor renale) atunci când timpul venos al arteriografiei nu aduce elemente suficiente de concludente.

Contraindicații ale UIV:

- alergia la substanța iodată de contrast; valorile mari ale retenției azotate vor oferi imagini radiologice cu puține date interpretabile, dar nu reprezintă o contraindicație a UIV.

C. ECOGRAFIA

Este o metodă avantajoasă de explorare renală, rapidă și noninvazivă, fără a necesita injectarea unei substanțe de contrast potențial nefrotoxice și fără a fi influențată de starea funcțională a rinichilor.

Se efectuează în planurile longitudinal și transversal; pentru rinichiul drept examinarea folosește ca ecran acustic ficatul, rinichiul stâng fiind cel mai bine vizualizat din incidență posterioară, cu sonda situată la nivelul liniei medioaxilare, evitând suprapunerea gazelor intestinale.

Oferă informații privind dimensiunile rinichilor, grosimea și ecogenitatea corticalei, limita corticomedulară și starea sistemului pielocaliceal.

Ecogenitatea renală este o caracteristică a cărei apreciere implică un grad crescut de subiectivitate, aprecierea fiind făcută în comparație cu structura organelor adiacente; ecogenitatea renală normală este inferioară celei hepatice, cu care este cel mai frecvent comparată; hiperecogenitatea, deși nespecifică, este considerată întotdeauna o trăsătură patologică.

Un **aspect ecografic normal** realizează diferențierea, pe baza diferenței de ecogenitate, între piramidele medulare și corticală. Regularitatea dispoziției piramidelor și vizualizarea unei reflexii strălucitoare a arterelor arcuate la limita cortico-medulară diferențiază hipoeecogenitatea fiziologică a medularei de o eventuală hidronefroză. **Vasele hilului renal** pot fi

vizualizate îndreptându-se către aorta abdominală și vena cavă inferioară. Ureterele devin vizibile în distensie, condiție în care se poate vizualiza chiar joncțiunea ureterovezicală.

Ecografia Doppler color permite vizualizarea fluxului sanguin, fiind utilizată în diagnosticul de tromboză renală arterială sau venoasă, stenoză sau pseudoanevrism de arteră renală.

1. Aspectul ecografic normal

Măsurati cu acuratețe prin această metodă, rinichii au o lungime de 10-12 cm;

Hiperecogenitatea sinusului renal, conținând sistemul colector nedestins, vase, nervi și țesut adipos, contrastează cu parenchimul renal hipoecogen înconjurător; la vârstnici se descrie uneori aspectul de îngroșare a sinusului renal, datorată lipomatozei benigne, de vârstă; ocazional, pot fi remarcate arterele arcuate ca hiperecogenități subțiri la limita cortico-medulară.

Contururile corticalei sunt regulate; sunt acceptate iregularități date de persistența lobulației fetale, care sunt ușor de diferențiat de cicatricile corticale.

Sistemul colector normal, nedestins, este invizibil.

2. Trăsăturile ecografice ale nefropatiilor medicale

(1) Dimensiunea rinichilor

- În afecțiunile **acute**, când există edem sau infiltrat inflamator, găsim tumefiere a parenchimului și creșterea dimensiunilor;

- În afecțiunile **cronice** renale, rinichii tind să se contracte ca urmare a dezvoltării modificărilor fibrotice. În unele tipuri de afecțiuni renale cronice, de exemplu **amiloidoza**, rinichii se pot mări în stadiile inițiale pentru a se contracta mai târziu. Mărirea rinichilor poate apare și în cazul dezvoltării bolii chistice dobândite în insuficiența renală. Rinichii mici simetrici sugerează o glomerulopatie ca afecțiune cauzală a IRC; rinichii mici asimetrici sugerează o pielonefrită cronică.

(2) Modificări ale corticalei

- În afecțiunile acute cortexul poate fi tumefiat și crescut în grosime.

- **Reflectivitatea corticalei** poate fi fie **scăzută** în tromboza acută a venei renale - sau **marcat crescută** ca în unele cazuri de glomerulonefrită acută și nefrită interstițială acută. Evaluarea reflectivității corticalei poate fi dificilă. Ea este de obicei comparată cu cea a ficatului sau a splinei - considerând că acestea sunt normale - făcându-se o estimare de reflectivitate mai mică, egală sau mai mare decât a ficatului sau a splinei. Cortexul normal este mai puțin reflectiv decât ficatul sau splina. Pot apărea calcificări în cortex după necroza corticală acută și, rar, în unele cazuri de glomerulonefrită cronică.

(3) Modificări ale medularei și ale diferențierii corticală-medulară

- Ca și în cazul reflectivității corticalei, nici aici nu există corelații cu etiologia bolii.

- **Piramidele medulare** pot apărea mai proeminente în multe cazuri de afectare parenchimatooasă ca urmare a creșterii reflectivității (ecogenității) corticalei care contrastează cu țesutul medular hipoecogen. În alte situații poate apărea o scădere a diferențierii corticală-medulară, astfel încât piramidele sunt greu de definit sau chiar de nedefinit ca structuri separate.

- În situațiile acute, în afectarea medulară primară, ca de exemplu în necroza tubulară acută, piramidele pot fi lărgite ca urmare a edemului. Creșterea reflectivității medulare poate fi detectată în nefrocalcinoze de orice etiologie, dar și în alte situații, ca de exemplu guta.

(4) Nefropatii vasculare

(a) Tromboza de venă renală

- Aspectul ecografic depinde de gradul obstrucției venoase, viteza de instalare și existența fluxului colateral.

- **Ocluzia completă bruscă** oferă un aspect de rinichi mărit, hipoecogen în întregime, cu ștergerea diferenței corticală-medulară-sinus. Modificările se dezvoltă în primele 24 ore și se datoresc tumefierii parenchimului. Se pot vizualiza zone transonice de infarcte hemoragice în interiorul țesutului în general hipoecogen, iar sinusul renal poate fi comprimă în mod semnificativ de către parenchimul tumefiat. După aproximativ două săptămâni (10-14 zile) rinichii încep să se micșoreze și în următorul interval de 1-2 luni rinichii apar mici cu reflectivitate mult crescută (hiperecogeni).

În primele patru săptămâni este preservată diferența cortico-medulară, dar ea dispare ca urmare a contractării rinichilor.

- **Venele renale** pot apărea mai mari și se poate vizualiza trombusul cu o eventuală extensie în vena cavă inferioară. **Examinarea Doppler** este utilă pentru a confirma absența fluxului venos în venele renale principale.

(b) Ocluzia arterei renale

- Ocluzia unilaterală de arteră renală nu produce insuficiență renală; prin ecografia bidimensională, fără posibilitatea unei examinări Doppler, este dificil de examinat și diagnosticat.

- În stadiul acut, rinichiul afectat poate fi normal ca dimensiune și ecogenitate, dar poate fi evidențiată o ușoară mărire față de rinichiul indemn (normal perfuzat). La unii pacienți se poate vizualiza o zonă hipoecogenă subcapsular, zonă ce corespunde țesutului edematos perfuzat de către vasele colaterale capsulare. Rinichiul afectat se micșorează lent, având contur regulat și sistemul colector indemn.

- Ocluzia acută a unei artere segmentare duce la o zonă localizată de tumefiere ce apare hipoecogenă în primele 24 ore. După mai multe săptămâni, zona infarctizată se contractă pentru ca în final să apară ca o cicatrice hiperecogenă.

(c) Stenoza arterei renale

- Este „calculată” prin studiul parametrilor fluxului și vitezei, dar dificil de evidențiat în absența posibilității examinării Doppler.

- La un pacient cu stenoză unilaterală de arteră renală, rinichiul afectat poate fi puțin mai mic decât normal, dar, de obicei, ecografic nu apar modificări morfologice.

- Evaluarea spectrului Doppler obținut la originea arterei și la nivelul hilului poate arăta tulburarea fluxului de partea afectată, cu o creștere a frecvenței și o lărgire a spectrului. Măsurarea vitezei reale este și ea dificilă deoarece de multe ori este dificil de vizualizat adecvat vasul pentru poziționarea corectă a unghiului. Absența semnalului se poate datora mai degrabă unei imposibilități tehnice decât ocluziei arteriale; de asemenea un semnal fals pozitiv poate fi obținut de la vase colaterale.

- Este mai ușor de realizat examenul pentru rinichiul drept decât stâng. O afectare a parenchimului renal poate altera spectrul Doppler datorită modificărilor rezistenței periferice.

- Este mai ușoară vizualizarea arterei renale drepte decât a celei stângi datorită feres-trei acustice realizate de ficat și vena cavă inferioară. O evaluare corectă impune examinarea întregului traiect al fiecărei artere renale, fapt compromis la mulți pacienți datorită suprapunerii de gaze din tubul digestiv sau a grăsimii. Acuratețea examenului poate fi influențată și de dificultatea examinării adecvate a ambelor artere renale, ca și de prezența de artere renale multiple la un procent de 20-40% din pacienți.

- Examinarea Doppler nu este o metodă adecvată pentru screeningul detectării stenozei de arteră renală. Dacă se obține semnal normal al arterelor renale atunci este puțin probabilă existența unei stenoze semnificative a arterei renale, dar dacă este evidențiat un semnal modificat sau examenul este neadecvat tehnic, atunci nu poate fi exclusă stenoza arterei renale și sunt necesare metode suplimentare, ca studiul izotopic sau angiografia.

(d) Boala hipertensivă renală

- Talia rinichilor poate fi simetrică și puțin redusă, dar acest lucru este dificil de stabilit ecografic pentru că deseori nu este posibil de a certifica o diferență semnificativă între cei 2 rinichi. La un pacient cu IRC, cu rinichi mici și HTA, nu este posibil de stabilit dacă HTA a produs nefroscleroza și IRC sau dacă HTA este rezultatul afecțiunii renale cronice.

(e) Necroza tubulară acută

- Ecografic, rinichii pot fi nemodificați, dar la unii pacienți poate apărea o mărire a taliei renale, în special în diametrul anteroposterior, împreună cu prezența piramidelor bine conturate și lărgite.

- Alți pacienți pot avea o creștere a ecogenității corticalei cu preservarea diferenței corticală-medulară.

- În NTA se prezintă creșterea ecogenității corticalei e mai frecvent incriminată o agresiune toxică - exemplu gentamicină - în timp ce pacienții cu piramide proeminente este posibil să fi suferit o agresiune ischemică.

(5) Afecțiuni inflamatorii**(a) Glomerulonefritele**

● Aspectul ecografic este complet nespecific în ceea ce privește tipul patologic, gradul afectării/deteriorării renale și prognosticul. Există o oarecare corelație între gradul reflectivității/ecogenității în modificările infiltrative interstițiale sau fibroză, dar aceasta nu are semnificație în determinarea cauzei afecțiunii renale sau a evoluției sau/și a prognosticului.

● În stadiile inițiale, rinichii pot fi normali sau pot avea o creștere a ecogenității corticalei, pot fi de dimensiuni normale sau crescute. Dacă GN se cronicizează, atunci există tendința rinichilor de a se micșora, dar gradul/nivelul până la care apare aceasta este variabil, la fel ca și gradul de creștere a ecogenității corticalei. Apar de asemenea modificări în diferența corticală-medulară, cu pierderea/ștergerea acestei diferențe corelată cu gradul inflamației și al infiltratului celular în parenchim.

● În glomerulonefrita poststreptococică se pot evidenția multiple mase hipoecogene intrarenale, separate de benzi de țesut hiperecogen - aspect însă necaracteristic și variabil.

(b) Necroza papilară renală

● Este cauzată de unul din multipli agenți ce afectează piramidele medulare și duce la necroza lor.

● Modificările inițiale de necroză papilară centrală sau periferică nu se vizualizează cu ultrasunetele, dar se evidențiază bine la UIV.

● Necroza papilară totală poate fi vizualizată ecografic. Calcificarea papilelor afectate determină zone hiperecogene în papile. Papilele afectate se pot necroza și astfel se produc mici zone chistice în regiunea medulare care se vizualizează ecografic. Prin necrozarea lor papilele pot determina obstrucția ureterului.

● În stadiile inițiale talia rinichiului și conturul extern sunt normale pentru ca în stadiile cronice să se micșoreze; conturul extern devine neregulat ca urmare a zonelor de atrofie și hipertrofie compensatorie.

(6) Mase renale vizibile ecografic**(a) Chiste**

● Cele simple, benigne, se definesc ca structuri bine delimitate, cu pereți regulați vizibili anterior și posterior (mai puțin definiți în lateral) și fără ecouri interioare; în marea lor majoritate sunt corticale, derivate din tubii renali. Orice abatere de la această structură ridică suspiciunea de transformare malignă.

● Chistele septate sau cu pereți nodulari au frecvență crescută de malignitate și necesită investigarea suplimentară prin CT sau puncționare cu aspirație și examen citologic al lichidului prelevat. Un chist simplu spart și incomplet drenat, cu un cheag sanguin în interiorul său, poate da aparența de chist malign; după cicatrizare se poate organiza un sept intern ce mimează aspectul de chist malign. Prezența a 1-5 chiste în rinichiul vârsnic este considerată normală.

● Chistele simple multiple sunt în număr mic și separate de parenchim renal normal. Existența a peste 10 chiste impune luarea în considerație a diagnosticului de boală polichistică; în forma sa tipică rinichii apar măriți de dimensiuni, cu distrugerea arhitecturii normale, alcătuiți din chiste nenumărate de dimensiuni variabile. Se vor vizualiza obligatoriu și alte organe interne pentru excluderea bolii polichistice multi-organice.

(b) Tumori

● Ecografia nu reprezintă o metodă de diagnostic precoce al tumorilor renale, nepunând vizualiza formațiuni tumorale de dimensiuni sub 3 cm. (30% din neoplazmele renale sunt metastatice în momentul descoperirii).

● Peste 3/4 din tumorile primare renale sunt proliferări neoplazice ale celulelor renale; au contur neregulat și ecogenitate neomogenă, cu zone centrale de necroză și calcificări interioare.

● 1/4 din tumori aparțin carcinoamelor epitelului tranzițional al căilor renale; apar ca mase hipoecogene, cu sau fără fenomene obstructive de însoțire; impun **diagnostic diferențial** cu cheaguri sanguine, chiste fungice (își modifică poziția), calculi (dau con de umbră). Invazia limfomatoasă oferă, de regulă, aspect hipoecogen, ca și invazia leucemică.

● Metastazele renale produc modificări ale structurii rinichiului dificil de clasificat. Uneori preminența unei columnne Bertin poate mima o tumoră renală.

(c) Calculi

● Calcificați sau nu, calculii mai mari de 5 mm au aspect hiperecogen, cu fereastră posterioară acustică. Mult prea frecvent, structuri intrarenale mici sunt interpretate drept calculi, datorită „luminozității” lor.

● Calculii coraliformi pot masca o hidronefroză; nefrocalcinoza dă aspect de „cer înstelat” datorită multiplelor imagini hiperecogene, cu sau fără fereastră acustică.

(d) Hematoamele intrarenale

● În faza acută, imediat posttraumatic, sunt mase hipoecogene; treptat se transformă în mase hipoecogene-hiperecogene septate, datorită lichefierii conținutului.

(e) Nefrocalcinoza

● Localizarea calcificărilor este în principal în medulară, dar rareori poate fi localizată și în corticală.

● Ecografic, calcificările se vizualizează ca zone intens hiperecogene localizate în parenchimul renal în special la nivelul piramidelor. Umbra acustică la aceste zone nu apare frecvent deoarece, în special în stadiile inițiale, focarul calcificat este mai mic decât lățimea unghiului; un aspect similar apare și la cei cu hiperuricemie.

(f) Amiloidoza

● Rinichii pot fi edematoși și măriți ecografic, apărând de dimensiuni crescute și cu o creștere a ecogenității corticalei care este uniformă. Amiloidul, depunându-se în special în cortex, diferența corticală-medulară este conservată, piramidele fiind normale în dimensiuni. Treptat rinichii își micșorează dimensiunile și, după un anumit interval de timp, apar rinichii mici, contractați, dar ecografic nu apar elemente care să permită diferențierea de alte acuze de afectare renală cronică.

(g) Diabetul zaharat

● Aspectul ecografic al afectării renale în cazul DZ este inconstant având modificări variabile în talia rinichilor și în ecogenitatea parenchimului pe măsură ce boala progresează.

Când predomină leziuni de glomeruloscleroză, aspectul este similar celui din glomerulopatie (excepție - IRC cu rinichi uneori de mărime cvasinormale). Ecografia este utilă mai mult în complicațiile renale de tip infecțios (pielonefrită, pionefroză, flegmon perirenal, pielonefrită emfizematoasă).

(7) Insuficiența renală acută

● În afecțiuni chirurgicale ce determină IRA aspectul frecvent întâlnit la examenul ecografic este cel de hidronefroză bilaterală sau pe rinichi unic; apare ca dilatație de diverse grade a sistemului colector central intrarenal, vizualizat ca hipoecogenitate înconjurată de hiperecogenitatea sinusului renal comprimat și eventuala subțiere prin compresie a corticalei. Se impune **diagnosticul diferențial** cu chisturile renale multiple, complet separate între ele și neînsoțite de dilatație bazinetală.

● IRA de cauze medicale oferă aspectul unor rinichi măriți de dimensiuni, cu accentuarea ecogenității parenchimului renal direct proporțională cu severitatea afecțiunii. Aspectul necesită diagnostic diferențial cu cele din pielonefrită acută, tromboza de venă renală și rinichii din leucemie.

(8) Stadiul final al bolilor renale - IRC

● În IRC rinichii sunt de obicei contractați, aspect însă necorelabil cu etiopatogenia.

● Rinichii mici scleroatrofici pot fi dificil de evidențiat ecografic în special în partea stângă deoarece ecogenitatea/ecodensitatea/reflectivitatea lor pot fi similare cu a grăsimii perirenale. Rinichii mai mari sunt ușor de localizat/evidențiat.

● La aproximativ 60% din pacienți cu IRC în stadii finale apar modificări proliferative ce conduc la apariția unor mici chiste și adenoame - situație denumită **boala renală chistică dobândită**. Aceste modificări se vizualizează în special la dializați, dar uneori aspectul apare și la pacienți cu afectare severă a funcției renale care nu au făcut dializă, dar a căror afecțiune

cauzală a evoluat mult timp. Aspectul ecografic variază de la câteva zone mai hipoeogene sugerând chiste până la chiste multiple, mici. Ecografic este dificil de diferențiat chistele mici de adenoamele mici, lucru puțin important clinic; ceea ce este important de evidențiat sunt masele solide mari care pot reprezenta neoplasme/proliferații maligne.

- La hemodializați ecografia evaluează fistulele arteriovenoase. **Examinarea Doppler** este necesară, aducând informații despre rata fluxului la nivelul fistulei, poate detecta stenoze sau tromboze - existența tehnicii fluxului color fiind importantă. În cazul **dializei peritoneale continue ambulatorie** pot apărea colecții localizate la nivelul peretelui abdominal anterior la locul de inserție a cateterului - care pot fi vizualizate ecografic, la fel ca și eventualele abcese - colecții lichidiene intraperitoneale.

(9) Infecțiile renale

(a) Pielonefrita acută

- Oferă aspect ecografic normal în peste 75% din cazuri; atunci când apar modificări, ele constau în mărirea de volum a rinichilor și scăderea ecogenității acestora.

Ecografia poate evidenția un eventual substrat - un calcul sau uropatie obstructivă (de exemplu în DZ necroza unei papile poate bloca ureterul) și să fie exclusă prezența unui abces, ce impune drenaj, fie percutan, fie chirurgical.

- CT cu substanță de contrast este mai sensibilă în evidențierea extensiei bolii, a prezenței abcesului intrarenal sau a extensiei perinefretice. UIV cu substanță de contrast este de asemenea superioară ecografiei pentru evidențierea/demonstrarea calculilor ureterali, ca și pentru anomaliile papilare și uroteliale.

(b) Nefrita focală/lobară

- Ecografic apare ca o masă hipoeogenă prost delimitată, localizată în regiunea piramidelor, care nu modifică obligatoriu conturul rinichiului. Se șterge diferența corticală - medulară. Aceasta zonă/masă poate evolua fie spre cicatrizare fără modificare caliceală, fie spre formarea unui abces.

(c) Abcesul renal

- Ecografia nu este la fel de sensibilă ca CT și de obicei evidențiază abcese cu un diametru mai mare de 2 cm; microabcesele nu sunt vizibile ecografic.

- Unic sau multiplu, abcesul renal apare de obicei ca o masă cu contur neted sau neregulat, cu o eventuală bombare focală a conturului renal sau amprentare a sinusului renal. Conținutul acestei mase este inițial fără modificări semnificative sau hipoeogen, apoi capătă grade variate de ecogenitate, de la cea lichidiană clară până la conținut hiperecogen cu umbra posterioară, indicând gaz în cavitate. Rareori, puroiul apare sub forma unui material ecodens care se sedimentează formând un nivel orizontal. În cazul unui abces cronic, peretele este îngroșat și neregulat. Un chist suprainfectat poate simula un abces. O colecție veche poate apărea ca o zonă transonică, bine conturată, cu fine ecouri în interior sau cloazonări.

(d) PN emfizematoasă

- Caracterizată prin prezența bulelor de gaz în aparatul pielocaliceal, ecografic se evidențiază prin prezența unor zone hiperecogene cu con de umbră posterior, mobile, ce trebuie diferențiate de calculi.

- Calculii dau o umbră posterioară clară, bine delimitată ca urmare a absorbției US; colecțiile de gaz dau o umbră mai imprecisă.

(e) Abces perirenal

- Ecografic se evidențiază colecția perirenală sub forma unei zone hipoeogene cu unele ecouri în interior, localizate retro sau infrarenal, dar sunt dificil de vizualizat colecțiile mici, în special la obezi.

- CT rămâne **metoda de elecție** care furnizează și detalii importante ale relației cu grăsimea retroperitoneală și fasciile.

(f) Pionefroza

- Aspectul tipic este cel de material ecogen ce sedimentează, formând o linie orizontală în spațiile dilatate ale sistemului colector, pline cu lichid; mai puțin tipică este situația cu

prezența difuză a ecourilor interioare sau dilatație a sistemului colector fără ecouri. O altă capcană este imposibilitatea de a vizualiza un calcul inclavat în pelvisul dilatat. E dificil de făcut diferența dintre calculi, cheag, tromb tumoral, fungic sau sanguin.

(g) Pielonefrita cronică

- Ecografic se pot vizualiza rinichi de talie redusă asimetrici, cu indice parenchima-tos scăzut, cu zone de ștergere a diferențierii corticală-medulară, cu zone de ecogenitate crescută a corticalei, cu dilatări ale sistemului pielocaliceal de diverse grade, uneori cu calcificări în zonele cicatriciale.

(h) PN xantogranulomatoasă

- Ecografic se vizualizează un rinichi mărit (boala este întotdeauna unilaterală și rinichiul este parțial sau complet nefuncțional/fără arhitectură renală).

- Se pot vizualiza calice umplute cu detritus; dacă sunt umplute cu material dens, diferențierea de parenchimul renal rezidual poate fi dificilă. Se poate însoți de prezența de calculi.

(i) TBC renală

- Natura predominant urotelială a TBC face ca UIV să rămână metoda de elecție în fazele precoce ale bolii în care aspectul ecografic este normal.

- TBC poate simula alte infecții: chiste infectate, carcinom renal; distrugerea rinichiului poate fi parțială, lob după lob, sau totală.

- Ecografic modificările sunt nespecifice: abces în formare cu cavități umplute cu detritusuri, chiste în parenchim, caverne sau hidrocalcinoză. Infecția difuză a rinichiului poate duce la pierderea diferenței corticală-medulară. În rinichiul mastic pot apărea calcificări parenchimatoase sub forma zonelor ecogene cu con de umbră.

(j) Infecțiile fungice au aspect necaracteristic ecografic.

(k) Hidatidoza

Ecografic se evidențiază chist (eventual chisturi) cu perete îngroșat care poate sau nu să conțină celule/chiste fiice; când există aceste chiste fiice, ele sunt atașate de peretele chistului principal; uneori aspectul poate fi al unui chist unic simplu, dar cu ecouri în interior. Chistele pot fi vizualizate și în alte organe intraabdominale, în special în ficat. Pot apărea calcificări ale peretelui.

(10) Transplantul renal

(a) Probleme chirurgicale postoperatorii

Inițial, ecografia a fost folosită pentru evidențierea problemelor chirurgicale corectabile: hidronefroza, limfocel, urinom, hematom, abces.

(b) Rejetul

- Rejetul acut este evidențiat ca o mărire în dimensiuni a rinichiului, cu piramide hipoeecogene și, ca un ultim semn, ștergerea sinusului renal.

- Rejetul cronic dă imaginea unui rinichi ce scade în dimensiuni și în care se dezvoltă zone hipereecogene. Examenul Doppler pulsant, folosind scanarea duplex cu imagine simultană și analiză spectrală, arată semnele rejetului precoce. Folosirea Dopplerului color permite detecția fluxului sanguin în vasele renale. Leziunile vaselor periferice renale sunt precoce, dar nespecifice în rejet deoarece diminuarea fluxului diastolic apare și în necroza tubulară acută și în leziunile produse de toxicitatea ciclosporinei.

PROCEDURI INTERVENȚIONALE PERCUTANATE

Ecografia permite ghidajul acului spre rinichi în vederea biopsiei renale, puncției unui chist, introducerii unui cateter de drenaj al unui abces, sau pentru plasarea unui tub de nefrostomă.

D. EXPLORAREA RINICHILOR CU IZOTOPI RADIOACTIVI

1. Scintigrafia renală - se realizează prin înregistrarea radiației emise de izotopi radioactivi care, odată introduși în organism, se fixează la nivelul tubilor renali proximali, permițând astfel obținerea unei imagini cartografice a rinichilor.

Utilitatea acestui examen este astăzi cvasinulă date fiind elementele oferite de ecografie, care nu necesită administrarea de radioizotopi și poate fi repetată ori de câte ori este nevoie.

2. Nefrograma izotopică înregistrează grafic tranzitul renal al unor izotopi radioactivi fixați de diferite substanțe (exemplu - acid para-amino-hipuric marcat cu iod radioactiv). După introducerea intravenoasă a substanței, aceasta apare în sângele renal și este secretată în lumenul tubular; se acumulează și se elimină apoi în căile urinare superioare și vezică. Curba radioactivității înregistrată în zona de proiecție a rinichilor este formată dintr-o **pantă inițială, rapid ascendentă** (reflectând circulația sanguină renală) continuată printr-o **ascensiune mai lentă** timp de 3-4 minute (reflectând ritmul secreției și acumulării tubulare a substanței marcate) și urmată, după înscrierea **vârfului curbei**, de o **pantă descendentă**, la început mai rapidă și apoi mai lentă (reflectând ritmul eliminării în căile urinare intra și extrarenale), înregistrarea întregii curbe realizându-se în decurs de 15-20 minute de la introducerea substanței marcate; curbele înregistrate deasupra celor doi rinichi sunt întru totul asemănătoare ca înălțime, moment al înscrierii vârfului și aspect al pantei descendente.

Principală **utilitate** a acestui examen, ușor de realizat și inofensiv, ține de:

- posibilitatea urmăririi obstrucției (complete sau incomplete, uni sau bilaterale) căilor urinare (afectează partea a treia a curbei care coboară foarte lent sau rămâne în platou);
- evidențierea caracterului unilateral al unor suferințe renale, îndeosebi ischemia produsă de stenoza arterei renale (curbă de înălțime joasă, cu vârf înscris tardiv);
- urmărirea rinichiului unic chirurgical și a rinichiului transplantat;
- evidențierea inegalității celor 2 rinichi în unele nefropatii interstițiale (pielonefrite cronice) spre deosebire de aspectul plat și jos bilateral al curbelor renale din insuficiențele renale cronice secundare glomerulonefritelor cronice etc.

E. TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ AXIALĂ

1. Tehnica de examinare. Tomografia computerizată axială (CT) reprezintă investigația esențială în patologia tumorală renală. Bolnavul ce urmează a fi investigat CT nu trebuie supus unor pregătiri speciale. Asigurarea că nu există repere metalice pe suprafața corporală sau la nivelul regiunilor de investigat, repere ce favorizează apariția de artefacte, precum și privarea de aport alimentar cu aproximativ 2-3 ore anterior examinării sunt singurele măsuri care trebuie luate. Bolnavul trebuie să fie conștient pentru a putea menține apneea comandată pe timpul efectuării secțiunilor și nu trebuie să sufere de claustrofobie (stare care adesea nu permite efectuarea examinării). Poziția bolnavului este în decubit dorsal pe masa de examinare, iar blocarea respirației se va face în expir profund (după inspir profund) pentru fiecare secțiune.

Examinarea începe cu obținerea unei radiografii digitale (topogramă sau scottview) a zonei de investigat, care cuprinde regiunea abdomenului superior cu toate organele parenchimatoase de la acest nivel. Regiunea lojelor suprarenale, a lojelor renale și a spațiului retroperitoneal median aferent este baleată de obicei prin efectuarea a 12-15 secțiuni cu o grosime de 8-10 mm la un interval de 8-10 mm. Numărul secțiunilor, grosimea acestora și intervalul la care sunt efectuate diferă după tipul de aparat și programele folosite. Instalațiile CT cele mai moderne, dotate cu program „SPIRAL”, pot baleia toată suprafața rinichilor printr-o singură expunere de aproximativ 15-17 secunde, timp în care tubul emite continuu, iar masa se deplasează pe o distanță de 20-30 cm. În a doua parte a examinării se obțin secțiuni în timpul injectării substanței de contrast. Injectarea se face într-o venă de la plica cotului, cu un debit de cel puțin 1,5-2 ml/secundă, astfel încât cantitatea de 60-80 ml contrast folosită să formeze bolus în torentul circulator.

Examinarea CT în timpul și după administrarea substanței de contrast i.v. permite, în fazele precoc, diferențierea între corticală - care este mai iodofilă - și medulară. La aproximativ 3-4 minute după injectare se urmărește excreția substanței de contrast în căile urinare intra și extrarenale.

2. Semiologia CT

Din punct de vedere al semiologiei CT pot fi întâlnite mai multe sindroame de afectare morfologică în funcție de structurile anatomice renale afectate.

a. Sindromul parenchimatous

Leziunile parenchimului renal care sunt decelate CT pot fi difuze sau localizate.

(1) **leziuni difuze** - se manifestă de obicei în fazele acute, de început ale nefropatiilor (pielonefrite, glomerulonefrite sau IRA), când investigația CT decelează rinichi măriți de volum și diminuarea consecutivă a suprafeței căilor urinare intrarenale și a volumului sinusului renal prin comprimarea grăsimii și a elementelor pielovasculare de la acest nivel. În fazele avansate ale nefropatiilor, evoluția leziunilor către cronicizare se însoțește de apariția fenomenelor scleroatrofice și se materializează la examenul CT prin diminuarea pe toată suprafața, uniform și bilateral, a grosimii parenchimului renal. Această modificare se însoțește de lipomatoza accentuată a sinusurilor, care se extinde spre parenchim, contribuind la atrofierea acestuia. Neregularitățile conturului extern al rinichilor sub forma unor incizuri pe suprafața capsulei sunt secundare leziunilor cicatriceale de la nivelul corticalei.

(2) leziunile localizate

- ștergerea diferențierii între corticală și medulară, precocă după injectarea substanței de contrast; leziunile localizate nu permit vizualizarea gradului de iodofilie (mai intens și precocă al corticalei față de medulară) la locul unde acestea se dezvoltă.

- prezența unor zone de parenchim renal cu iodofilie mult diminuată sau absentă față de normal; aceste zone sunt foarte greu decelabile la examenul CT deoarece densitatea lor spontană este foarte apropiată sau identică ca valoare cu densitatea spontană a parenchimului renal normal. Administrarea substanței de contrast în bolus permite vizualizarea lor prin încărcarea cu contrast a parenchimului renal normal din jur. Zonele descrise reprezintă de obicei **embolii septice** și pot fi multiple bilaterale. Când au formă triunghiulară și sunt unice pot reprezenta zone de **infarct renal**. Dacă sunt localizate lângă căile urinare, eventual în contact cu ele și sunt unice, vor fi foarte greu de diferențiat de tumorile uroteliale. Leziunile slab iodofile la examinarea inițială concentrează și rețin substanța de contrast la nivelul parenchimului interesat, în așa fel încât la examenul tardiv aceste zone sunt hiperdense față de parenchimul normal care revine la densitatea normală. Se pot astfel evidenția leziunile din PNA bilaterale (chiar dacă clinic sunt mai evidente pe o parte) și se apreciază eficiența terapiei.

- **colecțiile abcedate intraparenchimatoase** sunt foarte ușor de diagnosticat CT datorită morfologiei și iodofiliei acestora. De cele mai multe ori este vorba de un proces înlocuitor de spațiu care poate să se limiteze ca dimensiuni la grosimea parenchimului sau poate să se extindă până la nivelul capsulei renale, bombând din conturul renal. Morfologic procesul descris prezintă un conținut hipodens cu densități spontane având valori la limita dintre solid și lichid (puroi). La exteriorul leziunii se poate vizualiza o capsulă densă. Administrarea substanței de contrast i.v. evidențiază foarte bine capsula colecției care este iodofilă, având aceeași grosime pe toată suprafața, iar conținutul purulent rămâne cu aceeași densitate. Compresia căilor urinare intrarenale sau a celor de la nivelul pelvisului renal, atunci când evoluția abcesului se produce spre pelvis, poate genera dilatarea segmentelor de cale urinară aflate în amonte de locul compresiei extrinseci. Bulele de gaz din interiorul abcesului renal sunt mai rar întâlnite decât în cazul colecțiilor abcedate în alte organe abdominale. Atunci când sunt prezente, bulele de gaz reprezintă un semn CT de certitudine asupra abcedării formațiunii respective (fiind obligatorie excluderea existenței unei eventuale manevre intervenționale retrograde sau a unui traumatism în antecedentele imediate ale bolnavului).

- morfologia CT a **chistelor renale** este în general aceeași, indiferent de contextul etiologic, ele fiind reprezentate de colecții lichidiene bine delimitate, cu perete subțire foarte greu evidențiable, având un conținut omogen neiodofil cu densitate certă de lichid. Administrarea substanței de contrast i.v. atestă absența totală a iodofiliei conținutului și certifică eventualul efect compresiv al chistului asupra structurilor adiacente.

Pe baza caracterelor morfologice, examenul CT poate contribui la elucidarea unor eventuale complicații ale chisturilor: conținut cu densitate moderat crescută - sugerează tendința către abcedare; conținut cu densitate mai mare sugerează prezența conținutului hematic

al chistului, situație în care diagnosticul diferențial cu o formațiune tumorală renală este foarte dificil; pot fi prezente calcificări pe conturul extern al chistului (tuberculoza sau hidatidoza). Existența oricărui fel de neregularitate a peretelui chistic, în special la nivelul conturului intern al acestuia (însoțită sau nu de iodofilia peretelui) obligă la diagnosticul CT de mare probabilitate a unei tumori chistice cu caracter malign.

● CT este investigația de elecție în diagnosticul precoce al bolii polichistice renale (ca și în urmărirea evoluției acestei boli) și a bolii chistice renale dobândite, pentru a preciza momentul eventualei transformări maligne.

b. Calculi

Utilitatea CT în litiaza renourinară este evidentă în:

- diferențierea unui calcul de un țesut calcificat ce se proiectează pe aria renală;
- detectarea și localizarea calculilor mici, radiotransparenți;
- monitorizarea dimensiunilor calculilor în cursul terapiei;
- localizarea preoperatorie a calculilor;
- diferențierea etiologiei unei obstrucții (cheag de sânge, tumori, calculi);
- numărul calculilor, cât și localizarea anterioară sau posterioară față de calice.

c. Uropatia obstructivă

Ecografia este investigația de screening, de obicei suficientă pentru diagnosticul hidronefrozei.

(1) Indicațiile CT sunt:

- precizarea cauzei obstrucției (calcul, fibroză retroperitoneală, tumoră);
- aspect radiourografic neconcludent datorită afectării parenchimului;
- alergii la substanțe de contrast iodate;
- diferențierea între o hidronefroză instalată acut și o dilatație pielocaliceală cronică;
- diagnosticarea unei obstrucții parțiale;
- prezența calcificărilor intraparenchimatoase renale (reprezintă de cele mai multe ori stigmatul leziunilor sechelare).

(2) **Morfologia și localizările** calcificărilor diferă mult în funcție de genul de leziune inițială care, prin cronicizare, transformare scleroasă și calcificare, a dus la formarea lor.

● Micronodulii calcari, dezvoltati la nivelul corticalei, reprezintă locul inițial de însemănțare renală în cadrul diseminării secundare a infecției tuberculoase. Localizarea corticală a TBC are, de cele mai multe ori, o evoluție spontană către cronicizare, cu transformare scleroasă și depunere de calciu.

● Calcificările intraparenchimatoase pot fi nodulare, izolate sau confluențe (nefrocalcinoza), dar pot lua și aspect de placarde calcare (rinichiul „mastic”).

● Mai rar pot fi întâlnite calcificări ale capsulei renale (după hematoame subcapsulare) sau calcificări la nivelul pereților vaselor din hilul renal, foarte sugestive pentru ateroscleroză (cauză eventuală a stenozei de arteră renală) sau pentru o afectare anevrismală a arterei renale.

● Există posibilitatea ca examenul CT să nu poată diagnostica litiaza urinară atunci când substratul morfologic al acesteia este reprezentat de calculi ce nu conțin calciu (uratici, cistinici). Densitatea spontană a acestor calculi este foarte apropiată de densitatea spontană a urinei din căile urinare și, din acest motiv nu pot fi decelați densimetric atunci când au dimensiuni mici sau nu generează fenomene obstructive.

d. Tumori renale

Pot fi benigne (rareori) sau maligne.

(1) **Adenocarcinomul renal** este o masă solidă care distorsionează conturul renal; poate avea densitate omogenă; în evoluție densitatea este heterogenă datorită hemoragiei și necrozei. CT permite evidențierea extinderii spre vena renală și vena cavă inferioară, spre ganglionii retroperitoneali. CT permite, de asemenea, o detecție precoce a unui carcinom recurent după nefrectomie (este investigație obligatorie în perioada imediat postoperatorie).

(2) Metastaze

Diferit de carcinom care, de regulă, este unilateral și unifocal, metastazele sunt tipic bilaterale, multifocale, mici, localizate în corticală. Imaginea CT per se nu poate diferenția

imaginile metastatice de tumorile primitive, nici de invazia limfomatoasă renală sau de pielonefrita acută severă bilaterală, fiind necesară o corelare cu datele clinice.

(3) Limfoame

Inviaza metastatică este mai frecventă în limfoamele nonhodgkiniene. Aspectul CT este nespecific, cel mai frecvent prezentându-se ca noduli multipli bilaterali. Când invazia rinichiului se face direct, prin contiguitate retroperitoneală a bolii, rinichiul este mărit de volum și distorsionat. Limfomul primitiv renal este de excepție, deoarece rinichiul nu conține țesut limfoid.

(4) Tumora Wilms

Este cea mai frecventă cauză de neoplasm renal la copii, cu evoluție de regulă unilaterală, cu aspect CT de masă solidă, heterogenă datorită necrozei. Prezența de calcificări este neobișnuită, indicând mai curând diagnosticul de neuroblastom. CT nu poate diferenția tumora Wilms de hamartomul renal (tumoră benignă a copilului).

(5) **Angiomiolipoamele** - cele mai obișnuite tumori benigne ale rinichiului, sunt hamartome formate din grăsime, mușchi neted, vase anormale. Aspectul CT diferă în funcție de predominanța unuia din cele trei elemente; CT în dinamică evidențiază natura hipervasculară a tumorii.

(6) Tumorile pelvisului renal

Aspectul CT este de masă intraluminală nodulară, ale cărei margini devin și mai evidente după administrarea substanței de contrast. Leziunile pot infiltra grăsimea peripelvică.

e. Leziuni vasculare

(1) **Stenoza de arteră renală** - este sugerată de încărcarea parenchimatoasă inegală cu substanță de contrast injectată i.v. De partea afectată iodofilia corticalei este mult mai scăzută față de cea neafectată, iar diferențierea dintre corticală și medulară este mult mai puțin evidențiable în timpii precoci ai injectării. Aspectul descris se însoțește și de apariția mult întârziată a substanței de contrast la nivelul căilor urinare intrarenale de partea afectată. Imaginea este de atrofie uniformă, difuză a parenchimului renal. Când leziunea este bilaterală nu se poate face diagnostic diferențial cu glomerulonefrita cronică.

(2) Infarctul renal

Semnul haloului cortical (inelului) constă în creșterea densității la periferia parenchimului infarctat, datorată perfuziei din vasele colaterale; semnul este sugestiv, dar nespecific deoarece poate fi întâlnit și în necroza tubulară acută, necroza corticală acută și tromboza de venă renală.

(3) Necroza corticală acută

La CT se evidențiază un halou subțire între capsula și corticala renală. Aspectul este necaracteristic.

(4) Tromboza de venă renală

În faza acută CT evidențiază lărgirea venei renale și nefromegalie. Ulterior rinichiul scade în dimensiuni.

f. Boli inflamatorii

(1) Pielonefrita acută

(a) Indicațiile CT sunt:

- pielonefrita acută recurentă;
- aspect UIV neconcludent;
- suspiciunea unei tumori renale.

(b) Aspectul CT obișnuit este de discretă nefromegalie, fără alte modificări.

Termenul de **striații** este folosit pentru a descrie o arie care pleacă de la calice până la capsulă, cu densitate diminuată și care este datorată edemului peritubular, scăderii fluxului urinar tubular și diminuării perfuziei corticale. Acest aspect se transformă ulterior („se vindecă”) în cicatrice a cărei densitate crește, însoțindu-se de retracție a calicelor și a capsulei pe aria respectivă. Leziunile focale pielonefritice au aspect de masă cu densitate ușor crescută, examinarea CT putându-le diferenția de abcesele renale; procesele focale sunt lobare ca distribuție, dar nu se extind în spațiile peri și paranefrice.

(2) Pielonefrita emfizematoasă

Întâlnită la bolnavi diabetici sau la cei cu imunodeficiență dobândită (posibil iatrogenă); rezoluția superioară a CT permite diferențierea formațiunilor gazoase de abcese, caverne, spații peri sau pararenale.

(3) Pielonefrita cronică

CT confirmă datele ecografice - rinichi mici, asimetrici - oferind o mai bună rezoluție privind definirea cicatricilor parenchimatoase și a segmentelor hipertrofiate; de regulă oferă date inferioare UIV.

(4) Tuberculoza renală

Elementele CT sugestive pentru TBC sunt:

- rinichi mici, asimetrici;
- îngroșarea peretelui pelvisului renal și a ureterului;
- pelvis renal mic sau obliterat prin fibroză difuză;
- stenoză a joncțiunii ureteropelvice sau a ureterului;
- dilatație caliceală cu detritusuri, cazeum, calcificări, calculi;
- cavități corticale;
- îngroșare a corticalei.

(5) Pielonefrita xantogranulomatoasă

Prezintă o formă focalizată și una difuză.

(a) În forma difuză, CT diferențiază un rinichi mare; parenchimul este înlocuit de mase cu densitate mică (calice dilatate, abcese) cu pereți mult îngroșați (țesut de granulație și comprimarea parenchimului); litiaza este regulă, pelvisul renal este contractat, cu pierderea grăsimii pelvisului renal. Extinderea perirenală este evidentă către compartimentele peri și pararenale, către psoas și țesuturile moi ale flancului.

(b) În forma focală, leziuni similare celor descrise anterior sunt observate în jurul unui calice obstruat sau a unui pol al rinichiului; restul parenchimului renal este normal. Diagnosticul diferențial cu tumorile renale maligne și mai ales cu tumorile de tip Grawitz, care au o morfologie foarte asemănătoare, este dificil.

(6) Traumatismele renale

O UIV care nu oferă date semnificative impune efectuarea CT; o UIV normală exclude o leziune traumatică semnificativă și nu necesită efectuarea CT. CT poate detecta infarctele renale focale, hematoame subcapsulare peri și pararenale, ca și eventuale extravazări ale urinei. Examenul CT evidențiază și posibilele leziuni retroperitoneale sau ale altor organe abdominale. Efectuarea CT în dinamică permite eventuale indicații chirurgicale.

(7) Transplantul de rinichi

CT nu oferă elemente paraclinice superioare ecografiei, iar nefrotoxicitatea substanței iodate de contrast face ca CT să fie utilizată de excepție în diagnosticarea complicațiilor transplantului renal.

(8) Anomalii congenitale

Pot fi detectate și prin alte investigații mai puțin costisitoare, CT având ca indicație de elecție imposibilitatea localizării unuia sau ambilor rinichi prin investigații obișnuite.

g. Sindromul de afectare a căilor urinare

● Căile urinare intra sau extrarenale pot fi afectate diferit în nefropatii în funcție de etiologia și gradul de evoluție al bolii. Astfel, suprafața de distribuție a căilor urinare intrarenale și a celor de la nivelul pelvisului renal poate fi mult diminuată în cazul compresiei extrinseci generate de edemul intraparenchimatous difuz care apare în fazele incipiente ale afecțiunilor sau în puseele acute din cadrul evoluției acestora.

● Gradul de întindere a dilatării căilor urinare diferă după nivelul obstrucției (joasă sau înaltă).

● Dilatarea unor căi urinare intrarenale mici (tije minore, cupe caliceale) decelate la examenul CT în diferite regiuni ale rinichiului, fără a se demonstra o continuitate morfologică a dilatării (mai ales dacă se asociază cu leziuni sechelare atrofiante sau calcificate la nivelul parenchimului și cu diminuarea funcției rinichiului afectat) pot sugera un proces

inflamator cronic renal cu evoluție lungă, cum se întâmplă în pielonefritele cronice sau în tuberculoza renală.

● Dilatarea localizată a căilor urinare intrarenale mici se mai poate produce și prin efectul de tracționare pe care îl au asupra căilor leziunile sclerofibroase în formare (situație în care tracționarea pereților căilor urinare intrarenale se asociază cu diminuarea localizată a grosimii parenchimului renal adiacent și cu formarea unor incizuri pe suprafața capsulei aferente parenchimului renal afectat).

h. Sindromul de afectare a spațiului perirenal

Și aceste afecțiuni pot fi clasificate din punct de vedere al semiologiei CT în leziuni difuze și leziuni localizate.

(1) **Leziuni difuze** - sunt reprezentate de existența unui grad de infiltrație densă difuză, mai mult sau mai puțin intensă, a grăsimii din spațiul perirenal. Această modificare este foarte ușor detectabilă prin investigarea CT deoarece în mod normal grăsimea din spațiul perirenal (fiind unul din cele mai pure țesuturi grase din organism) este foarte omogenă. Orice fel de infiltrat al grăsimii perirenale (așa cum se întâmplă în procesele perinefrice ce însoțesc afecțiuni nefrologice) determină creșterea densității spontane a grăsimii perirenale, lucru foarte ușor de decelat prin analiza densimetrică. Afectarea grăsimii perirenale este, în aceste cazuri, difuză, interesând toată suprafața renală, spre deosebire de infiltrația densă a acesteia, care apare în cadrul leziunilor tumorale renale care depășesc capsula, situație în care leziunea infiltrativă este limitată la grăsimea perilezională.

În cazurile în care investigarea CT se face imediat după un puseu inflamator renal acut, infiltrarea densă a grăsimii perirenale se poate însoți și de o discretă îngroșare uniformă a fasciei perirenale (de obicei cea anterioară).

În mod normal, fascia perirenală este o structură anatomică ce nu poate fi vizualizată CT (este foarte subțire); orice afectare patologică care determină îngroșarea acesteia o face vizibilă la investigarea CT.

(2) Leziunile localizate

Sunt reprezentate de formarea colecțiilor abcedate perirenale. De cele mai multe ori colecțiile perirenale sunt decelate concomitent cu agentul cauzator reprezentat de abcesul renal care, prin evoluție spre capsula renală, ajunge să fuzeze în spațiul perirenal după depășirea acesteia. Există însă și situații în care nu mai putem identifica leziunea renală inițială (sau decelăm numai modificări renale secundare), dar identificăm abcesul perirenal.

(a) Din punct de vedere al semiologiei CT, **abcesul perirenal** este o leziune formată dintr-o componentă centrală neiodofilă cu densități semifluide și dintr-o capsulă iodofilă a cărei morfologie poate diferi puțin de capsula abceselor renale datorită faptului că gradul important de infiltrație densă a grăsimii renale adiacente poate face dificilă decelarea conturului extern al capsulei.

Colecția perirenală poate fuza de la locul de formare către toate compartimentele spațiului perirenal respectiv (ventral, dorsal, caudal, cranial), păstrând poziția spațială a distribuției anatomice a spațiului perirenal. Din acest motiv, colecția perirenală nu va fuza niciodată dintr-o parte în alta (din dreapta în stânga sau invers), știut fiind că spațiile perirenale anterior și posterior dintr-o parte nu comunică cu cele din partea contralaterală, ele fiind despărțite de grăsimea ce înconjoară marile vase retroperitoneale.

Stabilirea exactă a dimensiunilor și a direcțiilor de fuzare este imperios necesară tratamentului chirurgical. Când abcesele perirenale ajung la dimensiuni foarte mari, acestea pot disloca rinichiul din lombă și pot fuza chiar în structurile musculoaponevrotice ale peretelui lombei.

(b) **Pionefroza** - apare la examenul CT ca un rinichi mare, care nu mai prezintă deloc parenchim funcțional, parenchimul fiind redus la câteva travee dense ce delimitează căile urinare intrarenale mult dilatate. Conținutul căilor urinare este lichidian, cu densități ce sugerează consistența semifluidă (conținut purulent). Uneori pot fi prezente bule de gaz, alteori septurile de parenchim dispar, aspectul fiind de o imensă cavitate cu semne CT de abcedare.

F. REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Termenul încă folosit este de rezonanță magnetică nucleară; în țările anglosaxone este folosit cel de imagine de rezonanță magnetică (RMI) pentru a proteja psihicul bolnavului.

1. Aspectul normal

Diversele tehnici de efectuare a RMI oferă imagini diferite ale structurilor renale.

În imagine T1- SE cortexul apare de intensitate superioară medularei, nefiind atât de luminos ca zonele hilare sau perirenale.

Hilul renal este intens luminos datorită prezenței țesutului adipos. Fluxul sanguin nu produce semnal pentru RMI; arterele și venele dau imagini tubulare sau rotunde, care pornesc din regiunea hilară.

2. Anomalii congenitale

RMI este o modalitate exactă de diagnostic a anomaliilor congenitale: agenezie, duplicare, uropatie obstructivă congenitală, rinichi în potcoavă. Ecografia oferă aproape aceleași date la un preț net inferior.

3. Obstrucția

În obstrucția acută rinichiul poate fi normal, cu o ușoară scădere a contrastului între corticală și medulară. În obstrucția cronică diferențierea corticalei de medulară este aproape imposibilă, rinichiul fiind de dimensiuni reduse. Administrarea concomitentă a substanței de contrast cu diuretic permite diagnosticul diferențial între obstrucție și insuficiența renală datorată unor afecțiuni parenchimatoase.

4. Infecția

Aspectul RMI este determinat de intensitatea și distribuția edemului renal. În PNA severă rinichiul este mărit de volum, diferențierea cortico-medulară fiind imposibilă. În leziunile bacteriene interstițiale focale se observă arii lobare ce merg din medulară spre corticală. Abscese renale dau o imagine de masă cu intensitate slabă a semnalului, nediferențibilă de imaginea pe care o dau chisturile sau neoplazmele renale excavate.

5. Bolile renale parenchimatoase

Rezultatele examinării prin RMI în bolile parenchimatoase renale, ca și în stenoza de arteră renală nu sunt superioare celor oferite de examenul ecografic.

6. Chiste, tumori

RMI este o investigație suplimentară ecografiei și CT în studierea maselor tumorale intrarenale, putând aduce elemente privind extensia tumorii spre vena cavă inferioară și țesuturile adiacente. Pentru practician, investigația screening este ecografia, investigația de precizare de diagnostic este CT.

7. Transplant

RMI este utilă diferențierii necrozei tubulare acute de rețetul acut;

- în **rețetul acut** rinichiul este mărit de volum, cu contur rotund, cu scăderea diferențierii delimitării corticale-medulară și cu scăderea gradului de penetrare a vaselor în parenchimul renal;

- în **necroza tubulară acută** aspectul RMI este cvasinormal. Nu au fost puse în evidență modificări ale RMI în leziunile produse prin nefrotoxicitatea ciclosporinei.

G. REZONANȚA MAGNETICĂ ÎN SPECTROSCOPIE

Este cea mai nouă metodă neinvazivă de diagnostic, folosind același principiu și instrumente ca și RMI; nucleii folosiți sunt P31, C13, H1 și F19. Cel mai folosit este P31 pentru a studia metabolismul de transfer energetic, hidroliza ATP-ului și determinarea pH-ului intracelular.

Deși este o metodă cu sensibilitate mare, promițătoare pentru viitor, are marele dezavantaj că necesită metode adiacente de corecție.

H. BIOPSIA RENALĂ

1. Indicații

a. Glomerulopatii

(1) **sindrom nefritic acut primar**, atunci când este bănuită o GN rapid progresivă sau în sindroame nefritice în care persistă HTA; valori scăzute ale C3 sau/și alterarea funcției renale după 2-3 luni de tratament;

(2) sindroame nefrotice:

(a) **la adult**, chiar la diagnosticare;

(b) **la copil**, la diagnosticare dacă se însoțește de scăderea C3; după 4-6 săptămâni de terapie cortizonică ineficientă; în cazul recăderilor în cursul terapiei cortizonice;

(3) glomerulopatii în cadrul bolilor sistemice:

(a) **LES** cu proteinurie și/sau sediment anormal sau funcție renală alterată;

(b) suspiciune de **granulomatoză Wegener**, **poliarterită nodoasă** sau **angeită de hiper-sensibilizare**;

(4) proteinurie asimptomatică:

(a) **cu funcție renală normală**, după 6 -12 luni de microhematurie și/sau proteinurie severă; încă de la diagnosticare, dacă se bănuiește LES;

(b) **cu funcție renală alterată**, mai ales dacă există microhematurie și/sau hipertensiune și diagnosticul este incert;

(5) hematurie izolată - în suspiciune de boală Berger sau nefrită familială;

b. IRA, atunci când condițiile o permit, în:

(1) cauze incerte de IRA;

(2) glomerulonefrite rapid progresive (suspiciune clinică);

(3) după 3 - 6 săptămâni de evoluție fără recuperare;

(4) suspiciune de nefrită interstițială acută;

c. IRC incertă cu rinichi de dimensiuni cvasinormale**d. Transplant:**

(1) în cazul în care suspectăm recurența bolii de bază, rejetul transplantului, toxicitatea ciclosporinei;

(2) insuficiența funcțională de cauză incertă.

2. Contraindicații**a. Absolute**

(1) **diatezele hemoragice** (s-au putut realiza biopsii la pacienți cu tulburări de crază sanguină în IRA, prin administrare de desmopresină);

(2) **terapie anticoagulantă**; nu se va folosi heparina 10 zile după BR;

(3) **tumori intrarenală** - contraindicație datorită riscului major de diseminare;

(4) **rinichi unic** - o tehnică precisă poate evita complicațiile.

b. Relative

(1) valorile tensionale crescute: cresc riscul sângerărilor și al fistulelor arteriale în urma intervenției;

(2) afecțiunile febrile impun amânarea biopsiei;

(3) hidronefroza;

(4) abcese perinefretice;

(5) nefrocalcinoza extensivă;

(6) anemia severă;

(7) IRC terminală;

(8) obezitatea marcată.

3. Pregătirea pentru biopsie

● Bolnavul va fi internat în ziua intervenției și va ține post absolut cel puțin 8 ore.

● **Anamneza** pacientului trebuie să excludă din istoricul său toate eventualele contraindicații ale biopsiei.

● **Probele biologice** necesare sunt:

- hemoleucograma completă;

- probe de coagulare: timp de protrombină, timp parțial de tromboplastină;

- probă de sânge pentru eventuale transfuzii;

- sumar de urină și urocultură, ca probe martor.

● Pregătirea psihologică a bolnavului nu trebuie neglijată.

● **Sedarea** pacientului se face cu 90 de minute înainte de procedură, utilizând: meperidină, prometazină, clorpromazină sau diazepam.

4. Localizarea rinichiului

Pacientul va fi așezat în decubit ventral, cu un sac de nisip plasat sub abdomenul superior și ultimele coaste, pentru a fixa rinichiul într-o poziție cât mai apropiată de tegumentul lombar.

Numeroși nefrologi utilizează tehnica puncției „oarbe”: fără localizare prealabilă a rinichiului cu metode ce folosesc izotopi sau substanțe de contrast, introduc un ac explorator, pe lângă care vor introduce acul de biopsie până când au certitudinea că se află în țesut renal (bizoul acului se deplasează în ritmul inspirațiilor bolnavului).

Locul de predilecție pentru puncții renale este situat la 1 cm superior față de limita inferioară a rinichiului drept. Există numeroase tehnici care ajută medicul să realizeze o biopsie ghidată.

a. Localizarea prin pielografie

Prima din punct de vedere istoric, a fost parțial abandonată deoarece dă o eroare medie de 3,9 cm pentru lungime și 1,4 cm pentru lățime și expune la o absorbție de radiație de 4,4 cGy. Se măsoară pe pielogramă distanța între marginea laterală renală, ultima coastă și procesul spinos al vertebrei corespunzătoare. Pe tegumentul pacientului se va trasa limita laterală a rinichiului, paralelă cu coloana, ultima coastă și marginea mușchiului paraspinos drept. Se va executa puncția în punctul corespunzând la 2,5 cm medial de linia laterală și 1,5 cm inferior de ultima coastă (la pacienții peste 150 cm înălțime), perpendicular pe tegument.

b. Localizarea prin fluoroscopie

Fără eroare: necesită o staționare de 30 de minute în camera fluoroscopică, cu expunere de 30-180 secunde și doza de radiație absorbită de 3 cGy/90 sec.

Se injectează substanța de contrast, Hypaque (diatrizoat sodic 50-60%) sau Renografin (diatrizoat meglumine), 1-2 ml/kgc; se va efectua un film la interval de 3 minute. Sub fluoroscop se va trasa o linie orizontală sub limita polului inferior renal. Atât introducerea acului explorator, cât și a celui de biopsie vor fi urmărite intermitent sub fluoroscop.

c. Localizarea prin ecografie

Este preferată: nu expune bolnavul la radiații nocive, este precisă; funcțională și la insuficienți renali. Se obțin imagini ale planurilor succesive ale regiunii renale, care se înregistrează fotografic. Se marchează limita polului inferior pe ecografia în plan longitudinal și se pot suprapune pe imagine markeri electronici care determină cu precizie adâncimea și unghiul de pătrundere ale acului.

d. Localizarea prin metode radioizotopice

Cu 1 oră înaintea procedurii se administrează substanța marcată radioactiv (Tc-Fe-acid ascorbic). Bolnavul se plasează sub camera gamma și conturul rinichilor va apărea vizibil pe ecranul osciloscopului, unde va fi desenat cu creion cerat. Cu markeri de Co57 se va determina la nivelul tegumentelor lombare locul unde se va efectua puncția.

După localizarea rinichiului este realizată anestezia pielii și țesuturilor subcutanate cu lidocaină; se introduce acul explorator până este depășită capsula renală, observând mișcările acului ce coincid cu mișcările respiratorii ale pacientului. Se marchează adâncimea pe ac și se introduce lent anestezicul. După o mică incizie la piele, în cursul unei pauze post-expir, se introduce acul de biopsie, prin care vor fi prelevate probele de țesut.

5. Tehnica prelevării probelor

Biopsia percutană oferă o precizie de 95% în prelevarea de probe pozitive de țesut renal. Instrumentul cel mai frecvent utilizat este acul Franklin-Silverman. Acul este introdus cu stiletul component; după atingerea poziției optime stiletul este retras și se introduc dispozitivele de tăiere. Acul este lăsat să urmeze mișcările respiratorii; în cursul pauzei post-expir, în decursul a 1-2 secunde, se inseră mecanismele de tăiere, apoi prin mișcare de rotație se va avansa amboul acului pentru a le acoperi; acul va fi extras rapid și proba va fi privită imediat microscopic pentru certificarea calității (conținutul în glomeruli).

Au fost realizate și instrumente mai puțin traumatizante - acele Tru-Cut (Travenol, Baxter). În cazul grefelor intraperitoneale sau la copii de vârstă mică este sugerată procedura de biopsie deschisă.

6. Biopsia deschisă

Prezintă risc mai mic de sângerare și o precizie de 100%.

Indicații:

- malformațiile renale (rinichi mic, în potcoavă, rinichi unic);
- diateze hemoragice;
- HTA;
- obezitate;
- transplantul renal.

Se prelevează țesut din planul superficial. Nu se utilizează când este necesară analiza glomerulilor juxtaglomerulari (scleroze focale și segmentale, nefronoftizie) și are dezavantajul de a necesita anestezie generală și risc infecțios postoperator.

7. Îngrijirea post-biopsie

● După efectuarea unui pansament compresiv, pacientul va rămâne la pat 24 de ore; se vor controla:

- **presiunea arterială, AV:** la 15 minute timp de 1 oră, la 1 oră timp de 3 ore, la 4 ore interval, împreună cu **temperatura corporală;**
- **hematocritul** la 4 și la 12 ore după intervenție;
- **sumar de urină** din fiecare micțiune, pentru controlul hematuriei.
- Imediat după procedură se vor face examene ecografic, radiologic sau CT pentru excluderea unei extravazări masive de sânge sau urină.
- Este indicată cura de diureză pentru a scădea riscul de obstrucție prin cheaguri sanguine.
- Evitarea eforturilor timp de o săptămână.

8. Complicații

Durerile lombare și hematuria microscopică timp de 48 de ore post PBR sunt considerate normale. Complicațiile posibile ale biopsiei sunt:

- (1) **hematuria macroscopică** - incidență de 5-7%, se poate stopa după repaus la pat sau necesită embolizări cu Gelfoam;
- (2) **hematom perirenal** - frecvență relativ mare de apariție, subdiagnosticat clinic, dar decelabil prin CT;
- (3) **fistule arteriovenoase** - incidență mică, majoritatea se închid spontan;
- (4) **infarct renal;**
- (5) **infecții renale, sepsis;**
- (6) **colică renală** secundară obstrucției prin cheaguri sanguine;
- (7) **obstrucții ureterale;**
- (8) **pierdere temporară a funcției renale;**
- (9) **biopsierea involuntară a organelor adiacente:** splină, pancreas, intestin, vezică biliară, glandă suprarenală).

9. Interpretarea biopsiilor renale

a. Pregătirea pieselor în funcție de tehnica de examinare

(1) Microscopia optică

(a) **Fixarea** probelor se face utilizând unul dintre cei patru reactivi:

- Bouin alcoolic;
- soluție Helly;
- formalină neutră;
- paraformaldehidă - poate fi utilizată și pentru microscopie electronică.

(b) **Încorporarea** în parafină se realizează după deshidratarea în soluții alcoolice, având în vedere sensibilitatea crescută a probelor de țesut renal (nu vor fi expuse mai mult de 15-30 de minute în soluțiile fixatoare). Metodele moderne realizează încorporarea în material plastic (glicol sau metacrilat de butil) și colorare cu albastru-toluidină.

(c) **Tăierea:** o probă calitativă va putea fi tăiată cu ajutorul microtomului în secțiuni cu dimensiuni de 3 microni. Secțiunile vor fi numerotate.

(d) **Colorarea** se face cu diverse substanțe pentru secțiuni diferite provenind din aceeași probă; se folosesc în mod curent:

- hematoxilina, eozina - folosite pentru procese inflamatorii, depozite fibrinoide, hematii;
- reactivul PAS (utilizat, pentru descrierea structurii glomerulului și mezangiu);
- tricrom (folosit pentru membrana bazală glomerulară);
- PASM (periodic acid-silver metenamină, pentru detaliile MBG).

Colorații speciale - utilizate pentru amiloid (roșu Congo), hemoglobină, fibrină, hemosiderină, calciu, acid uric.

(2) Microscopia electronică

(a) **Fixarea**, după tratare prealabilă cu paraformaldehidă, se realizează prin imersie în acid osmic.

(b) **Încorporarea** în mediu plastic (Epon, Arardite), permite **secționarea** în felii de 1 micron grosime, care vor fi **colorate** cu albastru-toluidină sau examinate ca atare.

(3) Imunofluorescența

(a) **Încorporarea** materialului trebuie să-l protejeze împotriva degradării substratului antigenic ce va fi evidențiat prin IF. Imediat după această operațiune se procedează la înghețarea probei în azot lichid și păstrarea la -70°C . Pentru tehnica imunoperoxidazei se poate face încorporarea în parafină.

Antiserurile utilizate sunt comercializate ca atare: seruri monoclonale și policlonale corespunzând claselor de Ig umane, lanțurilor lor, proteinelor plasmatic; calitatea lor influențează major pe cea a rezultatelor, fiind necesară testarea prealabilă cu sisteme standard.

(b) Ca **markeri** sunt frecvent utilizați: fluoresceinizotiocianatul, rhodamina, peroxidazele.

(c) **Secționarea** în felii de 2-4 microni grosime se face în criostat, fixarea în acetona sau etanol.

(d) Sunt **incubate** în serurile marcate, timp de 30-60 de minute la temperatura camerei, apoi spălate și încorporate în mediu nonfluorescent.

b. Examinarea pieselor

(1) Microscopia optică

Examinarea se face pentru toate secțiunile pregătite, apoi se aleg pentru detalii anumite secțiuni; diagnosticul poate fi pus pe examinarea secțiunilor cu minim 15 glomeruli.

Datele oferite de acest tip de examinare sunt:

- **anomalii glomerulare:** de celularitate, de dimensiuni, expansiune mezangială, depozite, îngroșare capilară, necroze, crescenturi, scleroze, îngroșare a capsulei Bowman;
- **anomalii tubulare:** vacuolizare, degenerare, necroză, cilindri, atrofie focală sau difuză;
- **anomalii interstițiale:** edem, fibroză, inflamație;
- **proces vasculare:** scleroză, hialinizare, îngustare, tromboză, necroză, inflamație.

(2) Microscopia electronică

Examinează cu predilecție modificările glomerulare:

- **modificările capilarelor:** detașări endoteliale, îngroșări ale membranei bazale capilare, depozite (precizând structura lor), formare de spiculi;
- **modificări mezangiale:** depozite sau expansiuni mezangiale, proliferări celulare.

(3) Imunofluorescența

Datorită degradării rapide, probele se examinează imediat și se execută microfotografii. Se studiază:

- **prezența** substanțelor de interes: IgA, C3, fibrinogen;
- **concentrația** substanțelor de interes, funcție de intensitatea colorării probei;
- **distribuția** depozitelor: pericapilară, mezangială, interstițială sau de-a lungul membranei;
- **forma depozitelor:** granulare, lineare, pseudolineare, neregulate.

c. Aspecte anatomopatologice renale

(1) GLOMERULARE

(a) **Microscopia optică** poate vizualiza:

- Creșterea dimensiunilor glomerulare.
- prin **dilatația capilarelor** - în hipertrofii pe rinichi unic, în cardiopatii cianogene, pneumopatii cronice, hemopatii, drepanocitoză;
- **creșterea celularității** - mono și polimorfonucleare mezangiale sau intraluminal, celulele capsulei Bowman (cu compresie pe capilare);

- **edematierea** celulelor componente - endoteliale, în preeclampsie; epiteliale, în sindromul nefrotic;

- **depozite** - Ig, C, fibrinogen, la nivel mezangial sau capilar;

- **scleroză difuză**, cu creșterea matricei mezangiale (în diabet zaharat, glomerulonefrite cronice), sau **focală**, simulând o cicatrice post reacție inflamatorie.

● Diminuarea dimensiunilor ghemului capilar este produsă de îngustarea lumenului arteriolar, cu ischemie secundară: evoluția îndelungată duce la scleroză atrofică (glomerul acelular, colabat, fără conținut sanguin), așa cum se observă în glomerulonefrite cronice;

● Simplificarea structurii este determinată de cicatrici sau lărgirea unei anumite porțiuni glomerulare.

● **Crescenturile** sunt markeri de severitate a bolilor glomerulare. Cele celulare sunt caracteristice nefropatiei lupice, nefrosclerozelor maligne, iar cele de dimensiuni mari, determinând obstrucție, apar în GNRP; evoluția este spre fibroză. Crescenturile fibroase primare se descriu în colapsul ischemic și nefritele de iradiere.

● **Adeziunile** reprezintă sinechii formate între capilare și capsula Bowman, ca răspuns la diverse agresiuni.

● Lumenul capilar poate fi modificat:

- dilatat, prin obstrucție cu hematii (paralizia glomerulară);

- plin cu fibrină și trombocite (glomerulonefrite, sindrom nefrotic), sau cu trombi hialini (LES), fibrinoși (tromboze arteriolare), hialini lipidici (diabet zaharat).

● **Necroza** poate fi:

- **primară** - cu kariorexis și fragmentarea polimorfonuclearelor (LES);

- **secundară** trombozelor cu ischemie și dezintegrarea ulterioară a pereților capilari.

● **Corpii hematoxilini** - specifici LES, reprezintă material nuclear dezintegrat și înglobat de macrofage.

(b) Microscopia electronică

● Modificările lumenului capilar

- endoteliul poate suferi:

- „swelling” - citoplasmă abundentă, palidă;

- descuamare - LES, nefrite de iradiere;

- depuneri subendoteliale - sindromul hemolitic uremic;

- interpoziții mezangiale - GN mezangiocapilară;

- înglobare de particule microvirus-like - LES.

- membrana bazală poate fi modificată prin:

- subțiere și dilatație capilară - nefrite ereditare;

- îngroșare - DZ, glomerulopatii avansate, hipotiroidie, sclerodermie;

- dedublări - sindromul Alport;

- pauze - GNRP;

- spiculi pe versantul epitelial - GN membranoproliferativă.

- epiteliul visceral prezintă:

- fuziunea proceselor podocitare - sindrom nefrotic, nefrită de iradiere;

- descuamare cu necroză;

- hipertrofie;

- vacuole proteice sau lipidice;

- depozite imune amiloid-like.

- depozitele peretelui capilar pot fi:

- proteice, dense;

- de fibrină, cu structură periodică;

- de fibrinogen, lax, pe versantul endotelial al membranei bazale;

- imune, lanțuri ușoare lambda și kappa la nivelul membranei bazale;

- de amiloid, fibrilare, cu orice localizare.

● **Matricea mezangială** este examinată de preferință prin ME.

Modificările sale pot fi:

- în procese acute se evidențiază reticularea matricei;
- în diabetul zaharat apar benzi groase la nivelul matricei;
- în procesele cronice apar benzi subțiri și neregulate
- depozitele proteice, de amiloid, de glomeruloscleroză diabetică tind să se acumuleze de-a lungul membranei bazale și să înlocuiască matricea.

(c) Imunofluorescența

- Are rol major în determinarea tipurilor depozitelor glomerulare, deci a tipului de leziune. **Nefritele cu complexe imune** dau acumulări de Ig și C de-a lungul peretelui capilar.
- **Nefroza lipoidă** se diferențiază de scleroza focală (depozite segmentare) și nefropatia membranoasă (depozite granulare de Ig și C).
- **GN mezangiocapilară** prezintă depozite neregulate de compuși ai complementului, fără Ig, ceea ce o diferențiază de GNDAc
- **Boala Berger** se caracterizează prin depozite de IgA mezangiale.
- **Nefrita lupică** prezintă în mezangiu depozite de Ig și C.
- Depozitele lineare de Ig și C sunt caracteristice afecțiunilor cu anticorpi anti membrană bazală glomerulară (GNRP, GN extracapilară, Goodpasture).

(2) TUBULARE

(a) Modificarea celulelor tubulare

- **Degenerarea** poate fi:
 - **vacuolară** - deficite de K, intoxicație cu etilenglicol; diagnostic diferențial cu încălcarea glucidică;
 - **lipidică** - degenerarea se diferențiază de absorbția lipidică excesivă;
 - **cu picături de hialin** - ischemie severă, diferențiată de încălcarea proteică;
 - **cu substanțe speciale** - Fe, Ca.
- Se descriu și degenerări celulare circumscrise pe zone citoplasmice, zone ce vor fi digerate enzimatic (exemplu: pinocitoză - pierderea marginii în perie a celulelor tubulare).
- **Necroza** este de două tipuri distincte:
 - **lichefiere** - vacuole, edem mitocondrial, liză nucleară, detașare celulară;
 - **coagularea** - picnoză nucleară și densificarea citoplasmică, cu ratatinare celulară și distrucție locală.

● **Regenerarea** - din celulele sănătoase apar celule tinere, plate, care produc treptat organe și vor deveni funcționale.

● **Atrofia** - prin ischemie sau leziune directă duce la micșorarea și modificarea formei celulare, cu pierderea organitelor (celule „clare”).

(b) Modificările membranei bazale tubulare

● **Îngroșarea** - apare în diabet zaharat, boala depozitelor lanțurilor ușoare, atrofii tubulare de etiologie diversă.

● **Dedublarea** - este diferențiable prin imunofluorescență de structura dublă fiziologică.

● **Depozitele membranare** pot fi proteice, imune, cu dispoziție lineară sau granulară.

(c) Modificările lumenului tubular

Acumularea de cilindri este sugestivă pentru anumite afecțiuni renale:

- cilindri hialini (proteine);
- cilindri granulari (celule tubulare degenerate);
- cilindri hematici (hematurii de origine glomerulară);
- cilindri leucocitari (pielonefrită acută sau cronică);
- cilindri cristalini (după administrare de droguri puțin solubile).

(3) ȚESUT INTERSTITIAL

● **Inflamația acută** oferă un tablou cu predominanța mononuclearelor, degenerări tubulare și dereglări vasculare; eozinofilele apar în stări alergice; prezența hematiilor este marker de gravitate.

● **Inflamația prelungită** evoluează spre fibroză, cu densitate crescută a țesutului interstițial și depozite lipidice, amiloide.

(4) VASE SANGUINE

Modificările vizibile microscopic constau în:

- scleroză arterială cu fibroza intimei și hialinizare, descrise în HTA, DZ;
- îngroșări „în foaie de ceapă” ale intimei, evoluând spre necroză fibrinoidă - în HTA malignă și sindrom hemolitic uremic;
- necroză fibrinoidă în PAN, crioglobulinemie;
- complexe imune arteriolare în LES;
- anevrisme în purpura trombotică trombocitopenică;
- prezența trombilor arteriolari în necroze.

Bibliografie

- Abuelo JG: Proteinuria. Diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med* 98, 1983
- Andres A, Praga M, Bello I: Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adult patients. *Kidney Int* 36, 1989
- Avram M: Proteinuria, Plenum, New York, 1986
- Bernard DB: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 33, 1988
- Bettman MA, Morris TW: Recent advances in contrast agents, *Radiol Clin North Am*, 1986, nr. 24
- Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1996
- Carson CC, Segura JW, Greene LF: Clinical importance of microhematuria. *JAMA* 241, 1979
- Chrispin AR, Gordon I, Hall C: Diagnostic imaging of the kidney and urinary tract in children, Springer-Verlag, Berlin, 1980
- Ciocâlteu AI: Insuficiența renală cronică, editura ICTCM, 1994
- Dzau VJ: Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int.* 31, 1987
- Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992
- Epstein M: The Kidney in Liver Diseases, ed 3, Williams & Wilkins, Baltimore, 1988
- Fairley KF, Birch DF: Hematuria: a simple method for identifying glomerular hematuria. *Kidney Int.* 21, 1982
- Fischbach: A Manual of Laboratory Diagnostic Tests, second edition, Lipincott, Philadelphia, 1984
- Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby - Year Book, 1996
- Grundy SM, Vega GL: Rationale and management of hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Am J Med* 87, 1989
- Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby Year Book, 1995
- Massry S, Glasscock R: Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
- Narins RG, Riley U: Polyuria: Simple and mixed disorders. *Am J Kidney Dis* 17, 1991
- Rappel G: Renal Biopsy. How effective, what technique and how safe? *Journal of Nephrology.* 1, 1996
- Semiologie medicală - Cursul Catedrei de Semiologie Medicală, UMF "Carol Davila", București
- Sklar AH, Chaudhary BA: Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 148, 1988
- Sutton JM: Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 263, 1990
- Ursea N: Tratat de nefrologie, editura Artprint, București, 1994

Fig. 1

UIV la subiect normal; calicele și pelvisul renal sunt umplute complet cu substanță de contrast. Se evidențiază polul inferior renal, bine delimitat pe imaginea B.

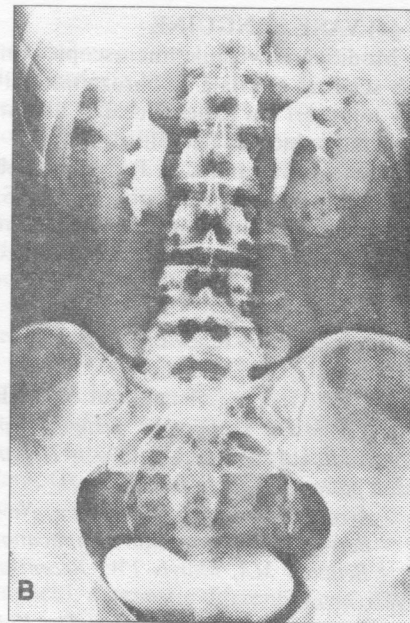
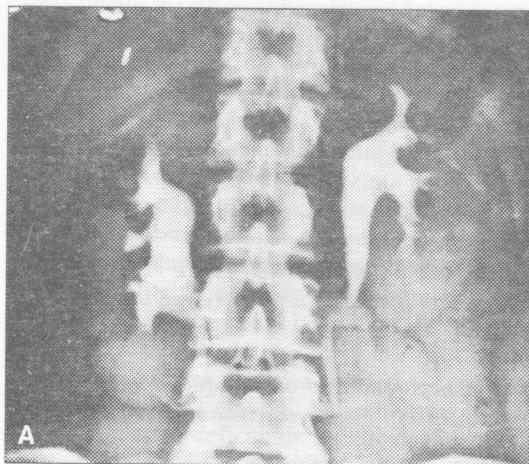


Fig. 2

Hidronefroză de sarcină, la o pacientă cu pielocistită acută. UIV normală după naștere.

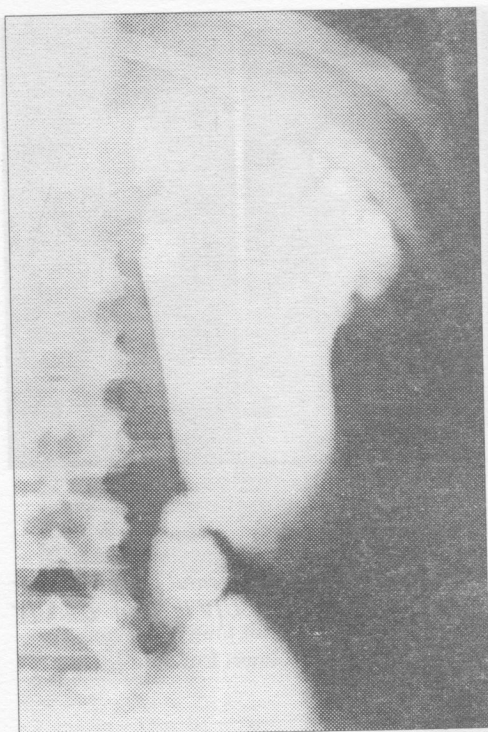
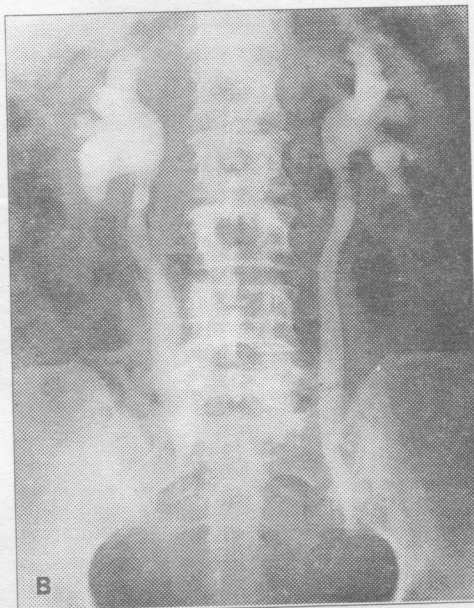
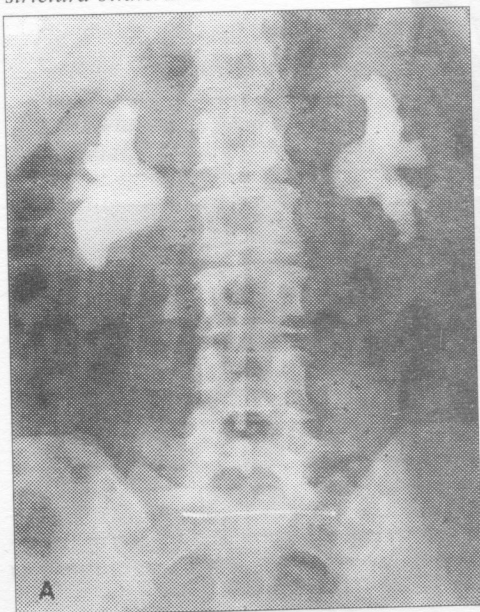


Fig. 3
Ureteropielografie retrogradă, cu hidronefroză și hidroureter la un bolnav cu PNC; parenchimul renal restant este extrem de subțire, rinichiul fiind practic nefuncțional.

Fig. 4

Hidronefroză bilaterală evidențiată pe clișee tardive. A - UIV la 15 minute după injectarea substanței de contrast; B - clișeu la 90 minute; arată dilatarea ureterelor până la nivelul de strictură bilaterală.



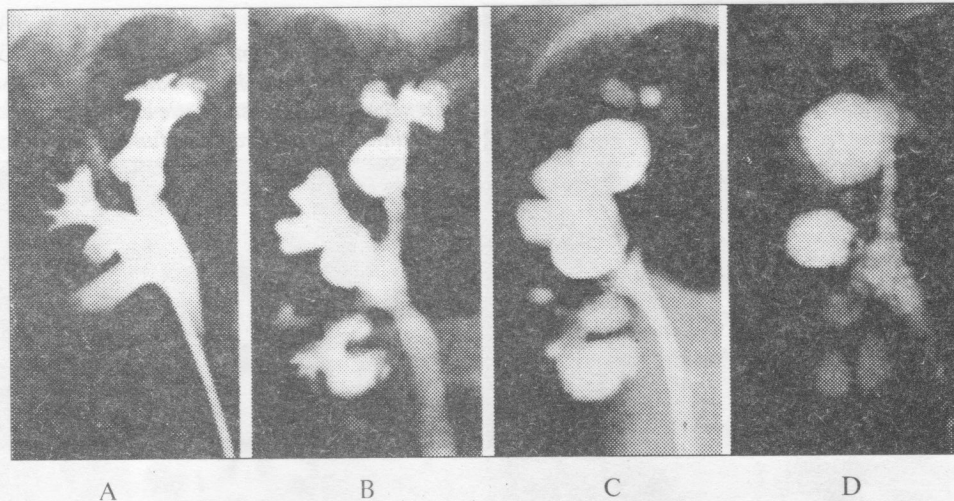


Fig. 5
Progresia imaginii urografice în TBC renală netratată. A - UIV la momentul diagnosticului; BAAR pozitiv la examenul direct al urinei. B - UIV după 18 luni. C - UIV la 3 ani. D - UIV la 3,5 ani de la imaginea inițială.



Fig. 6
TBC renală - imagine urografică. Se observă întesarea calicelor polului superior, cu aspect neregulat ca rezultat al distrucției parenchimului adiacent.

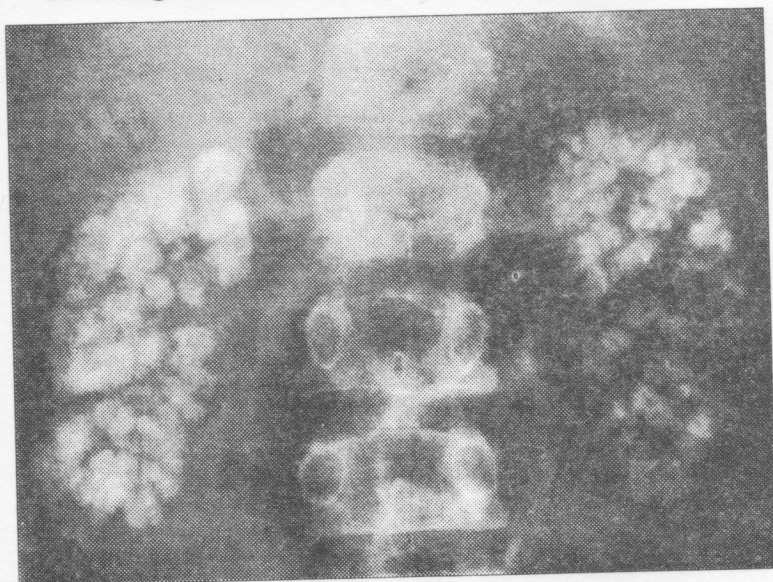


Fig. 7
Radiografie renală simplă - nefrocalcinoză bilaterală severă într-un caz de acidoză tubulară renală.

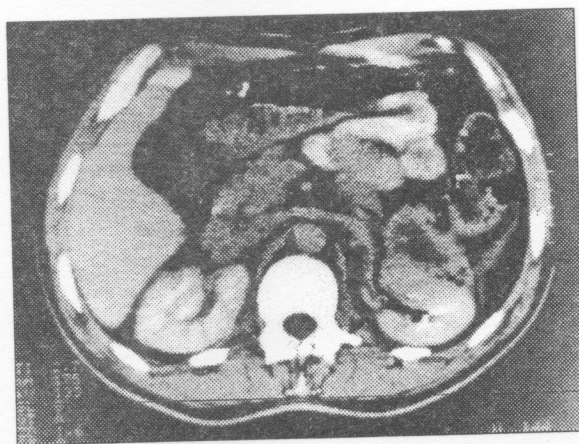


Fig. 8
Secțiune CT la nivelul hilurilor renale. Abces de valvă ventrală a rinichiului stâng, fuzat în spațiul perirenal.

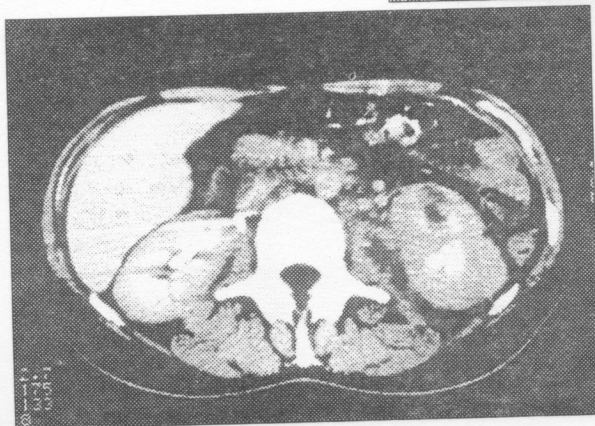


Fig. 9
Secțiune CT la nivelul polului inferior al rinichilor, după injectarea substanței de contrast. Se observă abces în polul inferior al rinichiului stâng.